

**ÜBER DIE ANWENDBARKEIT VON TAUROLIDIN
BEI DER PRÄOPERATIVEN DICKDARMSPÜLUNG**

Tierexperimentelle Untersuchung

WERNER SUTOR

*Less
München
1934*

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Aus der Chirurgischen Klinik Innenstadt
und der Chirurgischen Poliklinik

Direktor: Prof.Dr.L.Schweiberer

ÜBER DIE ANWENDBARKEIT VON TAUROLIDIN
BEI DER PRÄOPERATIVEN DICKDARMSPÜLUNG

Tierexperimentelle Untersuchung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Sutor
aus München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.W.Brückner

Mitberichterstatter: Prof.Dr.L.Schweiberer

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.7.84

Verzeichnis

1918

1.	Einleitung	1
2.	Verzeichnis der Verträge	2
3.	Verzeichnis der Verträge	3
4.	Verzeichnis der Verträge	4
5.	Verzeichnis der Verträge	5
6.	Verzeichnis der Verträge	6
7.	Verzeichnis der Verträge	7
8.	Verzeichnis der Verträge	8
9.	Verzeichnis der Verträge	9
10.	Verzeichnis der Verträge	10
11.	Verzeichnis der Verträge	11
12.	Verzeichnis der Verträge	12
13.	Verzeichnis der Verträge	13
14.	Verzeichnis der Verträge	14
15.	Verzeichnis der Verträge	15
16.	Verzeichnis der Verträge	16
17.	Verzeichnis der Verträge	17
18.	Verzeichnis der Verträge	18
19.	Verzeichnis der Verträge	19
20.	Verzeichnis der Verträge	20
21.	Verzeichnis der Verträge	21
22.	Verzeichnis der Verträge	22
23.	Verzeichnis der Verträge	23
24.	Verzeichnis der Verträge	24
25.	Verzeichnis der Verträge	25
26.	Verzeichnis der Verträge	26
27.	Verzeichnis der Verträge	27
28.	Verzeichnis der Verträge	28
29.	Verzeichnis der Verträge	29
30.	Verzeichnis der Verträge	30
31.	Verzeichnis der Verträge	31
32.	Verzeichnis der Verträge	32
33.	Verzeichnis der Verträge	33
34.	Verzeichnis der Verträge	34
35.	Verzeichnis der Verträge	35
36.	Verzeichnis der Verträge	36
37.	Verzeichnis der Verträge	37
38.	Verzeichnis der Verträge	38
39.	Verzeichnis der Verträge	39
40.	Verzeichnis der Verträge	40
41.	Verzeichnis der Verträge	41
42.	Verzeichnis der Verträge	42
43.	Verzeichnis der Verträge	43
44.	Verzeichnis der Verträge	44
45.	Verzeichnis der Verträge	45
46.	Verzeichnis der Verträge	46
47.	Verzeichnis der Verträge	47
48.	Verzeichnis der Verträge	48
49.	Verzeichnis der Verträge	49
50.	Verzeichnis der Verträge	50
51.	Verzeichnis der Verträge	51
52.	Verzeichnis der Verträge	52
53.	Verzeichnis der Verträge	53
54.	Verzeichnis der Verträge	54
55.	Verzeichnis der Verträge	55
56.	Verzeichnis der Verträge	56
57.	Verzeichnis der Verträge	57
58.	Verzeichnis der Verträge	58
59.	Verzeichnis der Verträge	59
60.	Verzeichnis der Verträge	60
61.	Verzeichnis der Verträge	61
62.	Verzeichnis der Verträge	62
63.	Verzeichnis der Verträge	63
64.	Verzeichnis der Verträge	64
65.	Verzeichnis der Verträge	65
66.	Verzeichnis der Verträge	66
67.	Verzeichnis der Verträge	67
68.	Verzeichnis der Verträge	68
69.	Verzeichnis der Verträge	69
70.	Verzeichnis der Verträge	70
71.	Verzeichnis der Verträge	71
72.	Verzeichnis der Verträge	72
73.	Verzeichnis der Verträge	73
74.	Verzeichnis der Verträge	74
75.	Verzeichnis der Verträge	75
76.	Verzeichnis der Verträge	76
77.	Verzeichnis der Verträge	77
78.	Verzeichnis der Verträge	78
79.	Verzeichnis der Verträge	79
80.	Verzeichnis der Verträge	80
81.	Verzeichnis der Verträge	81
82.	Verzeichnis der Verträge	82
83.	Verzeichnis der Verträge	83
84.	Verzeichnis der Verträge	84
85.	Verzeichnis der Verträge	85
86.	Verzeichnis der Verträge	86
87.	Verzeichnis der Verträge	87
88.	Verzeichnis der Verträge	88
89.	Verzeichnis der Verträge	89
90.	Verzeichnis der Verträge	90
91.	Verzeichnis der Verträge	91
92.	Verzeichnis der Verträge	92
93.	Verzeichnis der Verträge	93
94.	Verzeichnis der Verträge	94
95.	Verzeichnis der Verträge	95
96.	Verzeichnis der Verträge	96
97.	Verzeichnis der Verträge	97
98.	Verzeichnis der Verträge	98
99.	Verzeichnis der Verträge	99
100.	Verzeichnis der Verträge	100

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	1
1.1. Problemstellung	1
1.2. Historischer Überblick	2
2. PRÄOPERATIVE DICKDARMVORBEREITUNG	3
2.1. Problematik der Dickdarmchirurgie	3
2.1.1. Bakteriologie	3
2.1.2. Faktoren des Operationserfolges	4
2.2. Mechanische Darmvorbereitung	5
2.2.1. Konventionelle Vorbereitung	5
2.2.2. Orthograde Dickdarmspülung	5
2.2.3. Vergleich der beiden Darmvorbereitungs- verfahren	6
2.3. Antibiotikumverwendung bei der prä- operativen Dickdarmvorbereitung	7
2.3.1. Möglichkeiten des Einsatzes von Antibiotika	7
2.3.1.1. Antibiotika-Zusatz zur Spülflüssigkeit	8
2.3.1.2. Antibiotika-Prophylaxe	9
2.3.1.2.1. Orale Verarbeitung von Antibiotika	9
2.3.1.2.2. Parenterale Verarbeitung von Antibiotika	10
2.3.1.2.3. Vergleich der zwei Prophylaxe-Verfahren	10
2.4. Zusammenfassung der Erkenntnisse über die präoperative Dickdarmvorbereitung	11
2.5. Problematik des Antibiotikumsatzes in der Dickdarmvorbereitung	11
3. MATERIAL UND METHODEN	13
3.1. Material	13
3.1.1. Spülflüssigkeiten	13
3.1.1.1. Taurolidin	13
3.1.1.1.1. Chemische Zusammensetzung und Wirkungs- mechanismus	13
3.1.1.1.2. Wirkungsspektrum und Bakteriologie	15
3.1.1.1.3. Toxizität	17
3.1.1.1.4. Anwendung von Taurolidin - Klinische Untersuchung	17
3.1.1.2. Coloskopie-Trinkflüssigkeit (CTF)	19
3.1.2. Versuchstiere	19
3.2. Methodik	20
3.2.1. Materialgewinnung u. Materialtransport	20
3.2.1.1. Versuchsbeschreibung für Einmalspülung (Gruppe A)	20
3.2.1.2. Versuchsbeschreibung für Zweimalspülung (Gruppe B)	21

3.2.1.3.	Gewinnung des histologischen Präparates	23
3.2.1.4.	Weiterverarbeitung des Darmes im Mikrobiologischen Institut	23
3.2.3.	Materialauswertung	26
3.2.4.	Versuchsprotokoll	26
3.2.5.	Statistische Auswertung	26
3.2.5.1.	Bestimmung der Mediane	26
3.2.5.2.	Der Wilcoxon-Test	30
4.	ERGEBNISSE	32
4.1.	Anzahl und Typ der Dickdarmkeime	32
4.2.	Mediane und ihr Vergleich	32
4.2.1.	Mediane der Einmalspülung	32
4.2.2.	Mediane der Zweimalspülung	33
4.2.3.	Vergleich der Mediane der Einmalspülung und Zweimalspülung	33
4.3.	Auswertung mittels Wilcoxon-Tests	34
4.3.1.	Wilcoxon-Test für Aerobier	34
4.3.2.	Wilcoxon-Test für Anaerobier	35
4.3.3.	Vergleich Einmalspülung mit Zweimal- spülung	35
4.3.4.	Betrachtung der kritischen Werte	35
4.4.	Zusammenschau: Mediane - Wilcoxon-Test	36
4.5.	Ergebnisse der histologischen Untersuchung	36
4.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse	36
5.	DISKUSSION	
5.1.	Diskussion der Studie bezüglich Material und Methodik	41
5.1.1.	Umfang der Studie	41
5.1.2.	Materialgewinnung und -transport	42
5.1.2.1.	Typ der Darmspülung	42
5.1.2.2.	Gewinnung von Bakterienmaterial aus dem Darm	42
5.1.2.2.1.	Materialgewinnung mittels Stuhl	42
5.1.2.2.2.	Materialgewinnung mittels Spülflüssigkeit	43
5.1.2.2.3.	Materialgewinnung mittels Pufferlösung	43
5.1.2.3.	Spülung unter Sicht	44
5.1.2.4.	Koordination des chir. u. mikrobiol. Versuchsteils	45
5.2.	Diskussion des Ergebnisses	47
5.3.	Diskussion der Studie bezüglich relevanter Fragestellungen	48
5.3.1.	Die Keimbesiedelung des Darmes vor der Darmspülung	49
5.3.2.	Die Keimbesiedelung des Darmes nach der Darmspülung	50
5.3.3.	Vergleich von Taurolidin mit Antibiotika	50
5.4.	Diskussion über die Anwendbarkeit von Taurolidin bei der Dickdarmspülung	52

III

	<u>Seite</u>
6. ZUSAMMENFASSUNG	54
7. ANHANG	56
8. LITERATURVERZEICHNIS	68
9. LEBENSLAUF	75

1. EINLEITUNG

1.1. Problemstellung

Die Colonchirurgie ist wegen des großen Keimreservoirs im Dickdarm häufig durch infektiöse Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Abszesse, Anastomoseninsuffizienz sowie Peritonitis beeinträchtigt.

Für das Gelingen des chirurgischen Eingriffes in diesem bakteriell kontaminierten Gebiet bedarf es mehrerer Faktoren, so eine gute Operationstechnik, die mechanische Darmvorbereitung und eine antibakterielle Chemoprophylaxe.

Seit ca. 10 Jahren, nämlich seit HEWITT's (23) Vorstellung seiner orthograden Colonspülung, gibt es eine hitzige Diskussion über die optimale präoperative Dickdarmreinigung. Dabei wurden nicht nur die Vor- und Nachteile der orthograden und retrograden Spülung diskutiert, sondern auch die des Antibiotika-Zusatzes zur Spüllösung. Die Ergebnisse sind sehr unterschiedlich und z.T. widersprüchlich, so daß noch kein endgültiges Urteil vorliegt.

Die vorliegende Studie will, als Pilotstudie verstanden, einen Beitrag zu dieser Diskussion leisten. Seit Jahren liegt ein Chemotherapeutikum, nämlich Taurolidin, vor, das in verschiedenen Bereichen der Medizin, u.a. bei der Peritonitis Anwendung findet. Taurolidin könnte evtl. als Zusatz zur Spüllösung verwendet werden, u.U. das Antibiotikum, das z.T. wegen seiner Wirkung bezüglich der Keimreduzierung umstritten, außerdem aufgrund seiner Nebenwirkungen und Komplikationen (Hospitalismus, Selektion resistenter Bakterienstämme etc.) mit Problemen verbunden ist, ersetzen.

Sinn der Arbeit war es, zu prüfen, ob Taurolidin als Zusatz zur Spüllösung zur Keimreduzierung im Dickdarm ge-

eignet ist. Anhand von Untersuchungen an 24 Katzen sollte evtl. eine Grundlage für die Verwendung von Taurolidin in der präoperativen Dickdarmvorbereitung geschaffen werden.

1.2. Historischer Überblick

Um die Frequenz septischer Komplikationen nach Colonoperationen zu verringern, sind verschiedene Methoden der Darmvorbereitung entwickelt worden.

Schon in den 40er Jahren, mit Einführung der Sulfonamide, versuchte man, durch "Darmsterilisation" die Keimzahl im Darm zu reduzieren. Nach vielen Fehlschlägen ging man später dazu über, den Darm allein mechanisch zu reinigen (3,57). Doch auch hierdurch ließ sich die Komplikationsrate nicht wie gewünscht reduzieren, so daß man Sulfonamide und Antibiotika als Zusatz zu den Reinigungseinläufen verwendete (18,43). Weiterhin wurden intraoperativ Spülungen mit quarternären Ammoniumbasen, Dakin^R und Betakin^R, zur Anwendung empfohlen (26). Die genannten Formen der Vorbereitung sind dann durch die Verabreichung einer schlackenarmen bis schlackenfreien Kost ergänzt worden (45). Eine völlig neue Methode, die orthograde Darmspülung, stellten J. HEWITT et al. 1973 (23) vor. Sie hat inzwischen weite Verbreitung gefunden und wurde mehrfach modifiziert. Allerdings halten auch heute noch erfahrene Dickdarmchirurgen an den klassischen retrograden Dickdarmeinläufen fest (6,40,50). Dies bedeutet, daß heute mehrere Verfahren nebeneinander praktiziert werden. Dies führte dazu, daß eine schier unüberschaubare Flut von Studien über die optimale Dickdarmvorbereitung durchgeführt wurde, in denen der Reinigungseffekt der retrograden oder orthograden Darmspülung beschrieben wird, kombiniert mit oraler oder systemischer Antibiotikaphylaxe, mit den verschiedensten Spülgangzusätzen, verbunden mit diätischen Maßnahmen bis hin zur Astronautenkost.

2. PRÄOPERATIVE DICKDARMVORBEREITUNG

2.1. Problematik der Dickdarmchirurgie

2.1.1. Bakteriologie

Das spezielle Risiko der Dickdarmchirurgie liegt in dichten und vielfältigen Bakterienpopulationen im Darminhalt (2). 40% der Stuhlmasse im Colon bestehen aus lebenden Bakterien, davon sind mehr als 99% obligate Anaerobier. Hauptvertreter der anaeroben Flora sind verschiedene *Bacteroides*-Spezies, die in Konzentrationen von 10^9 bis 10^{11} Keimen pro Gramm Stuhl vorkommen. Die aeroben koliformen Bakterien des Darms liegen im Konzentrationsbereich von 10^6 bis 10^8 , also in etwa tausendmal geringerer Konzentration, vor. Wenige davon sind pathogen. So macht *E. coli* z.B. nur 0,1% bis 0,4%, *Bacteroides fragilis* 0,3% bis 0,6% der Colonflora aus.

Die Darmflora besteht aus einer relativ konstant bleibenden Grundflora (resident strains), zu der sich Keime gesellen, welche nur vorübergehend im Darm ansässig sind (transient strains) (20).

Beim hospitalisierten Patienten kommt es innerhalb weniger Tage zu einer Änderung in der Darmflora. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*-Species und *Pseudomonas aeruginosa* werden ohne Chemotherapie bei hospitalisierten Patienten in höheren Konzentrationen als bei einer nicht hospitalisierten Kontrollgruppe gefunden - darunter viele antibiotikaresistente Stämme. Stehen die Patienten unter Antibiotikatherapie, nimmt dieser Anteil noch zu.

2.1.2. Faktoren des Operationserfolges

Die bakterielle Kontamination eines Operationsgebietes führt nur unter einer Reihe von Bedingungen zu einer Infektion. Eine wichtige Rolle spielen dabei folgende Faktoren:

- a) Die Größe des Inokulums. Die Zahl der eingebrachten Keime spielt also eine wichtige Rolle.
- b) Die Größenordnung von Ansammlungen von Blut und Serum im Operationsgebiet. Sie beeinflusst das Angehen des Infektes.
- c) Das Auftreten einer Nahtinsuffizienz. Sie stellt eine der gefährlichsten Voraussetzungen für eine septische Komplikation dar, denn sie bedeutet kontinuierliche massive Kontamination.

Daraus ergibt sich, daß die Komplikationsrate im wesentlichen nur durch eine gute Operationstechnik und durch beste Darmvorbereitung in Verbindung mit antibakterieller Chemoprophylaxe vermindert werden kann. Bezüglich der Operationstechnik ist ganz besonders zu achten auf minimales Gewebstrauma, sorgfältige Anastomosentechnik mit Sicherung einer optimalen Blutversorgung der Anastomose, gute Blutstillung und mehrzeitiges Vorgehen, wo dies angebracht erscheint.

Die Darmvorbereitung ist eine ebenso entscheidende Voraussetzung für den Operationserfolg. An sie sind verschiedene Forderungen zu stellen (46):

- a) Der Darm muß sichtbar sauber sein.
- b) Er soll möglichst wenig pathogene Keime enthalten.
- c) Die Risiken und die Belastung der Kranken sollen gering sein.
- d) Das Reinigungsverfahren soll kostengünstig sein.

An diesen Bedingungen werden die verschiedenen Arten der Darmvorbereitungen gemessen und beurteilt.

2.2. Mechanische Darmvorbereitung

Die Dickdarmoperation wird in einem stark keimbesiedelten Bereich vorgenommen. Primäres Ziel der mechanischen Darmreinigung, also der Darmspülung, ist die Beseitigung der Faeces.

2.2.1. Konventionelle Vorbereitung

Der Darm wird mit Abführmitteln und Einläufen in Kombination mit flüssiger Kost meist relativ zuverlässig gereinigt. Durch die Kost wird die Zufuhr von Ballaststoffen reduziert und die Passagezeit verkürzt, durch die Spülung der vorhandene Darminhalt beseitigt. Diese Vorbereitung ist für den hinfälligen Kranken durch zunehmendes Fasten, durch mehrere Einläufe sowie durch die lange Vorbereitungszeit (2-4 Tage) relativ stark belastend. Nachteil dieses Verfahrens ist die Möglichkeit der Dehydration und des Auftretens einer katabolen Stoffwechsellage während der Vorbereitung (2,46). Als Kontraindikation wird nur die schwere Herzerkrankung angegeben.

2.2.2. Orthograde Dickdarmspülung

Die orthograde Darmspülung stellt die radikalste und schnellste Methode der Vorbereitung dar. Sie wurde 1973 durch HEWITT et al. (23) eingeführt und seither von vielen Kliniken übernommen. Die Spülung erfolgt am Vortag der Operation mittels nasogastritischer Sonde. Damit wird die auf 37°C erwärmte isotone oder leicht hypertone Spülflüssigkeit mit einer Geschwindigkeit von ca. 4 l/h instilliert. Die Perfusion dauert 2 bis 4 Stunden,

die mittleren Spülmengen betragen 10 bis 15 Liter. Dabei wird im Normalfall der gesamte Darminhalt, zum Schluß klare Spülflüssigkeit, entleert. Der Patient bleibt danach nüchtern bis zur Operation.

Durch Chirurgen wie AMGWERT (4), MARTI (37), STOCK (53), HOLLENDER (24) u.a. wurde dieses Verfahren modifiziert und deren Erfahrungen mit dieser Methode vermittelt.

Die orthograde Dickdarmspülung hat im Vergleich zur retrograden Reinigung eingeschränkte Indikation. Sie darf nicht bei stenosierenden Prozessen sowie bei Bestehen einer akuten Perforationsgefahr vorgenommen werden. Die schwere Herz- und Kreislaufinsuffizienz stellt ebenso eine absolute, die schwere Niereninsuffizienz für manche Chirurgen (54) eine relative, für manche (24) eine absolute Kontraindikation dar.

Als Nachteile dieser Methode werden Elektrolytverschiebungen (12,24), Erhöhung des Blutvolumens (24) sowie Gewichtszunahme um 1 bis 2 kg angegeben, die allerdings in 12 Stunden wieder verschwinden. Weiterhin sind noch nach 20 Stunden eine ausgeprägte Hypokaliämie sowie eine metabolische Azidose festzustellen (29). Als Nebenwirkung werden in der Literatur am häufigsten Übelkeit und Erbrechen, gefolgt von Blähungen und Völlegefühl angegeben (24,37). Verschiedene Autoren verabreichen deshalb Metodopromid und bei Kreislaufisiko 40 mg Furosemid zu Beginn der Spülung.

2.2.3. Vergleich der beiden Darmvorbereitungsverfahren

Vergleichsstudien (2,46,53) zeigen, daß bei konventioneller Darmvorbereitung meist der Darm nicht in dem Maße gereinigt wird, wie bei der orthograden Spülung.

Die Verminderung der Keime dürfte bei orthograde Spülung um den Faktor 1000 günstiger sein. Andere Autoren (24,54) sprechen dem Antibiotikumsatz den Haupteffekt der Keimreduzierung zu: Mit der orthograden Darmspülung allein sei keine zuverlässige Reinigung des Darms gewährleistet.

Vergleicht man die Komplikationsraten, so liegen die der orthograden Vorbehandlung meist niedriger. Die Primärheilung zum Beispiel liegt bei der konventionellen Reinigung bei ca. 50%, bei der orthograden Spülung bei ca. 90% (46).

Weiterhin sprechen die verkürzte Vorbereitungszeit, der geringere Kosten- und pflegerische Aufwand für die orthograde Darmspülung. Trotz dieser scheinbaren Überlegenheit der orthograden Darmspülung gibt es viele sich zum Teil widersprechende Untersuchungen, so daß noch kein Konsens über die optimale Spülart erreicht ist.

Noch komplizierter wird die Vergleichbarkeit der Untersuchungen durch die Hinzunahme von Antibiotika.

2.3. Antibiotikumverwendung bei der präoperativen Dickdarmvorbereitung

2.3.1. Möglichkeiten des Einsatzes von Antibiotika

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die sich mit den Vor- und Nachteilen der Verwendung von Antibiotika im Zusammenhang mit der präoperativen Darmvorbereitung beschäftigen. Dabei gibt es drei Möglichkeiten des Antibiotikumsatzes, wobei die Effizienz der drei Anwendungsarten unterschiedlich, jedoch nicht von allen Autoren einheitlich bewertet wird.

Einsatz finden Antibiotika oder Kombinationen davon als

- a) Zusatz zur Spülflüssigkeit,
- b) orale Antibiotika-Prophylaxe,
- c) parenterale systemische Antibiotika-Prophylaxe.

2.3.1.1. Antibiotika-Zusatz zur Spülflüssigkeit

Nach STOCK (54) u.a. wird durch die orthograde Spülung, bedingt durch den mechanischen Auswaschungseffekt, eine Keimreduzierung von 70% erzielt. Erst durch die Zugabe eines Antibiotikums zur Spülflüssigkeit - 10 g Bykomycin pro Liter - wurde eine signifikante Besserung des Ergebnisses auf 92% erreicht.

Nach ARABI et al. (5) und HOLLENDER (24) konnte in Proben aus dem Colon am Schluß der orthograden Spülung keine signifikante Verminderung der Konzentration der Bakterien gegenüber den vor Beginn der Spülung entnommenen Proben festgestellt werden. Damit scheint gezeigt zu sein, daß weder die konventionelle noch die orthograde Spülung die Keimzahl der Dickdarmschleimhaut in ausreichendem Maße beeinflussen kann. Nach HUK (25) werden hiermit zwar makroskopisch Faecesanteile aus dem Darm entfernt und dadurch das Risiko einer massiven Entleerung derartigen Keimmaterials während der Operation in die Bauchhöhle verringert, die Spülung ändert aber nichts an der Keimabgabe der Dickdarmschleimhaut in das Darmsekret oder in die Spülflüssigkeit. Seit der Entwicklung geeigneter Nachweismethoden für Anaerobier hat man ihre Bedeutung in der Pathogenese der postoperativen Wundinfektionen erkannt (31). Ein Zusatz zur Spülflüssigkeit muß sich also vorrangig gegen die Anaerobier richten.

Anfangs wurden Antibiotika wie Neomycin (23,54) zur Spülflüssigkeit gegeben, wobei nur ein bedingt befriedigender Effekt erzielt werden konnte, da man nur eine Reduzierung der Aerobier bewirkte. Erst die Kombination mit Substanzen, die auch gegen Anaerobier wirksam sind, wie z.B. Erythromycin, Metronidazol etc. (5, 16,24,25) führten zu der gewünschten signifikanten Abnahme der Keimzahl.

2.3.1.2. Antibiotika-Prophylaxe

Ziel dieser Prophylaxe ist, prä- bzw. intraoperativ durch orale Gabe die bakterielle Kontamination zu reduzieren und während des Eingriffes hohe Antibiotika-Gewebespiegel durch die systemische Verabreichung zu erhalten.

2.3.1.2.1. Orale Verabreichung von Antibiotika

Aufgrund mehrerer neuerer Untersuchungen (8,27,54,56) konnte gezeigt werden, daß durch den prophylaktischen enteralen Einsatz von Antibiotika in Verbindung mit mechanischen Reinigungsverfahren die komplikationslose Wundheilung signifikant erhöht werden kann. Dabei wurden die verschiedensten Antibiotika-Kombinationen untersucht:

Neomycin mit Erythromycin, Neomycin mit Tetracyclin, Metronidazol mit Phthalysulfathiazol (2,30).

Es ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse, wobei sich auch hier wieder die Antibiotika als besonders effizient erwiesen, die vor allem gegen Anaerobier wirksam waren.

2.3.1.2.2. Parenterale Verabreichung von Antibiotika

Eine Alternative zur präoperativen, oralen Prophylaxe stellt die perioperative parenterale Abschirmung gegen septicämische Komplikationen dar. Anhand der vorliegenden Ergebnisse von DÜRING (17), JOSTARNDT (27) und THIEDE (56) u.a. Autoren läßt sich feststellen, daß nach einer systemischen Antibiotikumphylaxe, z.B. mit einem Cephalosporinpräparat bei elektiven Coloneingriffen signifikant geringere Wundheilungsstörungen zu verzeichnen sind. Andere Autoren (30) hingegen schreiben diesem Präparat nur geringe Wirkung zu.

2.3.1.2.3. Vergleich der zwei Prophylaxe-Verfahren

J.KUSCHE und C.D.STAHLKNECHT (30) stellten Ergebnisse von 67 Studien, die sich mit Antibiotikaphylaxe beschäftigen, zusammen. Zur Zeit scheinen die meistbewährten Kombinationen Neomycin/Metronidazol und Neomycin/Bacitracin zu sein. Es ist jedoch nicht geklärt, ob die systemische Gabe von Antibiotika wirksamer ist als die orale Verabreichung (2). Die orale Verabreichung nicht resorbierbarer Antibiotika führt zu einer Reduktion der aeroben und anaeroben Keimzahl im Darmlumen ohne relevante Serumkonzentration, während die systemische Gabe eine wirksame intraoperative Serumkonzentration ohne zuverlässige Veränderung der Keimzahlen im Darmlumen bewirkt. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der postoperativen Infekte konnte bisher nicht gezeigt werden.

2.4. Zusammenfassung der Erkenntnisse über die präoperative Dickdarmvorbereitung

Faßt man die Erkenntnisse aus den neuesten Studien zusammen, so ergibt sich bezüglich der Dickdarmvorbereitung in der Colonchirurgie folgendes Ergebnis:

Die orthograde Darmspülung dürfte die wirksamste Form der mechanischen Darmreinigung sein. Sie wirkt rasch und belastet den Patienten relativ wenig. Ist sie kontraindiziert, z.B. bei schwer herzkranken und niereninsuffizienten Patienten, so ist die konventionelle Vorbereitung vorzuziehen. Nichtresorbierbare Antibiotikakombinationen, die u.a. gegen Keime der Enterobacteriaceae und Bacteroidaceae wirksam sind, führen zu einer entscheidenden Verringerung von Sepsis, lokalen Heilungsstörungen und Letalität. Die systemische Gabe von Antibiotika kann ebenfalls die Heilung signifikant verbessern.

2.5. Problematik des Antibiotikumsatzes in der Dickdarmvorbereitung

Die Antibiotika spielen bei der Vorbereitung in der Colonchirurgie eine bedeutende Rolle. Ihr Einsatz in Verbindung mit der Darmspülung führt zu einer erheblichen Senkung der Komplikationsrate. Trotz dieser Ergebnisse darf nicht übersehen werden, daß die Verabreichung von Antibiotika generell und in diesem speziellen Fall eine Reihe von Nebenwirkungen haben kann.

Generell besteht die Gefahr der Selektion resistenter Bakterien. Dieses Problem ist sehr ernst zu nehmen, denn wie unter 2.1.1. dargestellt, besiedelt sich der Darm bei hospitalisierten Patienten sehr schnell mit klinik-

spezifischen Keimen, die z.T. antibiotikaresistent sind. THIEDE (56) fordert deshalb, für die präoperative Darmvorbereitung ein bestimmtes Antibiotikum zu nehmen, das ansonsten in der gleichen Klinik nicht als Therapeutikum Verwendung findet.

Durch den Einsatz von Antibiotika besteht weiterhin die Gefahr der Änderung des Keimspektrums. So wurde bei einer Studie (2) eine Überwucherung mit Kanamycin-resistenten Colistämmen beobachtet, die die postoperative Infektionsrate deutlich erhöhten. Besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang der Entstehung einer Staphylokokken-enterokolitis oder einer pseudomembranösen Enterokolitis zu, die meistens mit einer Vermehrung von *Clostridium difficile* zusammenhängt.

Bei Verwendung von Antibiotika sind weiterhin Nebenwirkungen zu diskutieren, wie allergische Reaktionen, gastrointestinale Störungen und toxische Schäden (24,56).

Schwerwiegend ist weiterhin der Verdacht, daß aufgrund von antibiotischer Darmvorbereitung die Tumorzellimplantation im Anastomosenbereich gefördert und somit die lokale Tumorrezidivgefahr erhöht wird (16,22).

Diese doch relativ große Zahl von möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen, deren Wahrscheinlichkeit schwer abzuschätzen ist, veranlaßten manchen Chirurgen, die Gabe von Antibiotika abzulehnen, da ihr Nutzen fragwürdig sei und die Nachteile nicht aufwiege.

Angesichts dieser Problematik stellt sich die Frage, ob es nicht sinnvoll wäre, nach einem Chemotherapeutikum Ausschau zu halten, das evtl. den gleichen Behandlungserfolg, aber reduzierte Nebeneffekte verspricht.

3. MATERIAL UND METHODIK

Der Autor stellte sich die Aufgabe, zu untersuchen, ob das Chemotherapeutikum Taurolidin geeignet ist, als Spülflüssigkeit bei der Dickdarmspülung zu einer deutlichen Keimzahlverminderung beizutragen.

Die Untersuchung wurde in Form einer retrograden Spülung an 24 Katzen vorgenommen. Dabei wurden 4 Gruppen gebildet, die bezüglich der Technik der Spülung sowie der Aufarbeitung des gewonnenen Dickdarmmaterials identisch waren, sich jedoch in der Anzahl der Spülungen und der Verwendung der Spülflüssigkeit unterschieden. So wurden 12 Katzen (Gruppe A) einmal gespült, 6 davon mit Coloskopie-Trinkflüssigkeit (CTF) (Gruppe A 1), 6 mit Taurolidin (Taurolin^R2%) (Gruppe A 2). Weitere 12 Tiere unterlagen einer zweimaligen Spülung, 6 davon wieder mit CTF (Gruppe B 1), 6 mit Taurolidin (Gruppe B 2).

Damit ergaben sich 2 X 2 Versuchsgruppen, die einem im technischen und zeitlichen Ablauf genau festgelegten Versuch unterworfen und vergleichbar waren.

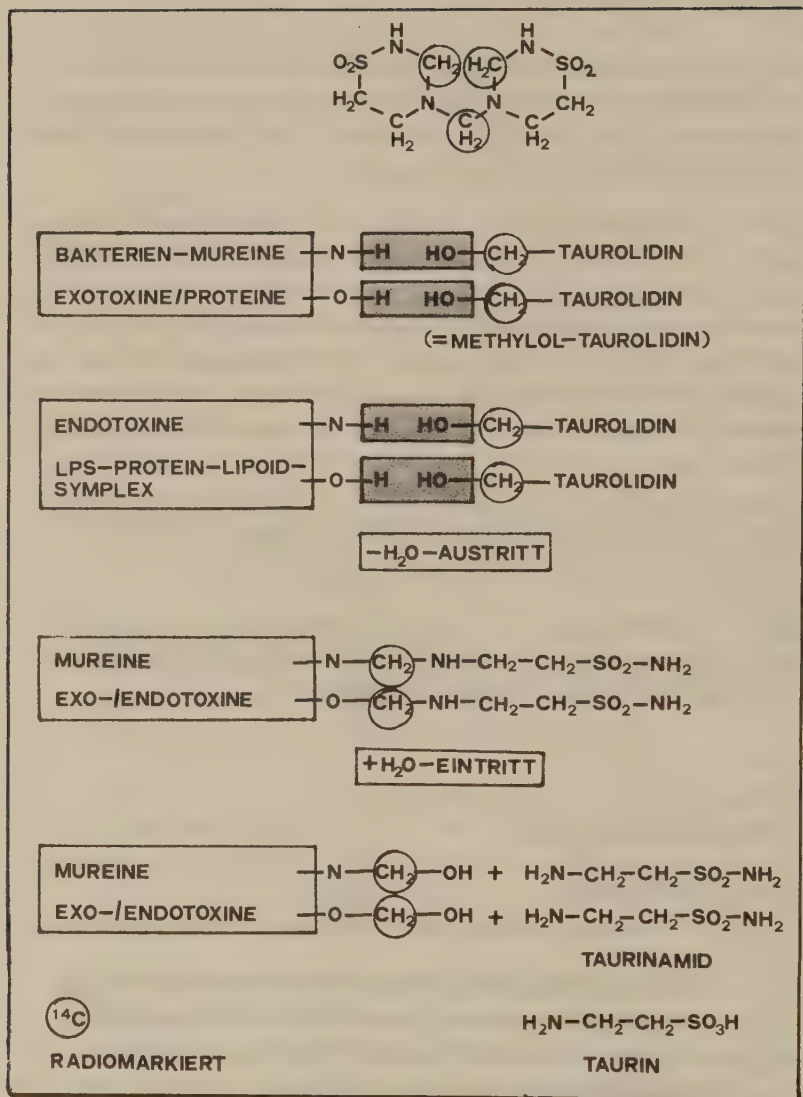
3.1. Material

3.1.1. Spülflüssigkeiten

3.1.1.1. Taurolidin

3.1.1.1.1. Chemische Zusammensetzung und Wirkungsmechanismus

Das neuartige Breitspektrum-Chemotherapeutikum Taurolidin besteht chemisch aus 2 Thiadiazinringen, die über eine Methylgruppe verbunden sind - es handelt sich um ein Bis - (1,1-dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinyl-4-) Methan (Tab.1). Taurolidin entsteht durch chemische Reaktion aus der im Kör-



Tab. 1: Wirkungsmechanismus von Taurolin^R
 Irreversibler Methylol-Transfer auf Bakterien und
 Exo-/Endotoxine

per überall vorkommenden kleinsten Aminosulfonsäure Taurin über Taurinamid durch Reaktion mit Formaldehyd. Taurolidin kann somit als Formaldehydtransmitter wirken. Es überträgt irreversibel die Methylolgruppen auf die Murine der Bakterienzellwände, sowie auf die Lipopolysaccharide der Endotoxine. Dabei werden die Bakterien abgetötet und die Endotoxine entgiftet.

3.1.1.1.2. Wirkungsspektrum und Bakteriologie

Das bakterielle Wirkungsspektrum von Taurolidin wurde in vivo und in vitro mehrfach geprüft (9,10). Erfasst werden alle wichtigen pyogenen Kokken (Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken etc.), die ganze Gruppe der Enterobacteriaceen (E. coli, Salmonellen, Shigellen etc.), Myobakterien, Pseudomonaden, Clostridien und Pilze. Eine besondere Wirkung zeigt es gegenüber Anaerobiern wie Bacteroides, was sich damit erklärt, daß neben der Methylolübertragung auch noch die Transmittersubstanz selbst, nämlich Taurinamid, auf Anaerobier wirkt. Taurolidin ist speziell bei gramnegativen Infektionen indiziert und entfaltet insbesondere gegen die gefürchteten Problemkeime eine volle Wirksamkeit. Eine Resistenzentwicklung ist bisher nicht bekannt, was u.a. durch den Doppelmechanismus zu verstehen ist. Die Reaktionszeit beträgt je nach Keimart ca. 20 Minuten, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit durch Erwärmen von Taurolidin auf 39°C erhöht werden kann.

In vitro beträgt die mittlere minimale Hemmkonzentration (MHK) 300 - 500 µg/ml. Auffällig ist, daß gegenüber Anaerobiern die MHK zwischen 30 und 300 µg/ml liegt (7)(Tab.2).

Agar-Typ	Mikroorganismus
aerob: Sabouraud-Agar	Pilze
Mannit-NaCl-Agar	Staphylokokken
Slanetz-Bartley-Agar	Enterobakterien
McConkey-Agar	Enterobakterien u.a.
Rogosa-Agar	Laktobazillen
anaerob: Nagler-Agar	Clostridien
Rogosa-Agar	Laktobazillen,
Kanamycin-Vancomycin-	Bifidobazillen,
Blut-Agar	Bacteroides fragilis
Blut-Agar	anaerobe Gesamtkeimzahl

Tab.2: Nachweis der Mikroorganismen

3.1.1.1.3. Toxizität

Die akute und chronische Toxizität sowie die pharmakologischen Eigenschaften von Taurolidin wurden durch BioassayLtd. London und am Pharmakologischen Institut der Universität Zürich (52) geprüft. Untersuchungen an Kaninchen, Meer-schweinchen, Ratten und Mäusen zeigten die geringe bzw. fehlende Toxizität dieser Substanz. Bei Mäusen liegt intraperitoneal (i.p.) die LD₅₀ bei 2 g/kg, per os bei 4 g/kg (10).

Bei intravenöser Gabe von 3% Taurolidin konnte bei Mäusen und Kaninchen keine LD₅₀ bestimmt werden. Nur bei schneller intravenöser Applikation von Taurolidin an Kaninchen wurden vagotone Symptome beobachtet, (Speichelfluß, Bradykardie, Miosis usw), die sich jedoch durch Atropin wieder aufheben ließen. Diese niedrige Toxizität ist Voraussetzung für die Verwendbarkeit von Taurolidin, denn die MIC liegt wie oben beschrieben mit ca. 500 µg/ml rd. 1000 bis 10000 mal höher als die der meisten Antibiotika.

3.1.1.1.4. Anwendung von Taurolidin - Klinische Untersuchung

Die erste Phase der Forschung über Taurolidin konzentrierte sich auf die Behandlung der Peritonitis. So konnte im Tiermodell an Ratten, Mäusen und Kaninchen gezeigt werden, daß eine durch E. coli oder Bacteroides-Bakterien i.p.¹ gesetzte tödliche Peritonitis sowohl durch i.p. als auch durch i.v. Taurolidin-Injektion beherrscht werden konnte. Nach diesem experimentellen Beleg der Wirksamkeit und des Wirkungsmechanismus wurde Taurolidin erstmals 1975 lokal an Peritonitis-Erkrankten an-

gewandt. 1976 bzw. 1977 gelangte Taurolidin dann intraperitoneal und zusätzlich intravenös zur Anwendung (39,60). Seit 1977 wird an der Chirurgischen Universitätsklinik in Mannheim, im Kantonalen Kreisspital von Wolhusen und in der Chirurgischen Universitätsklinik in Genf die waschbedürftige eitrige Peritonitis mit Taurolidin nach folgendem Schema therapiert:

Intraoperativ:

Waschung mit 500-1000 ml Taurolin^R 0,5%,
i.p. Instillation von 200 ml Taurolin^R 2% - 2 h,
i.v. Infusion von 500 ml Taurolin^R 1% - 3 h,

Postoperativ täglich:

Infusion von 500-1000 ml Taurolin^R 1% - 3 h,
evtl. i.p. Instillation von 200 ml Taurolin^R 2%.

Bis jetzt wurde an mehrere 100 Patienten (inzwischen auch an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München unter Herrn Prof.Dr.W.L. Brückner) Taurolidin ohne Antibiotika verabreicht, so daß die Methode zur Routine geworden ist.

Die Mortalitätsrate konnte bei Infektionen im Bauchraum deutlich gesenkt werden (48). Der postoperative Verlauf ist erfreulich gut: Es kommt zur schnellen Entfieberung, zur raschen Besserung des abdominalen Befundes sowie zur ungestörten Wundheilung. Nebenwirkungen und Resistenzen wurden nicht hervorgerufen (60). BROWNE et al. (11) konnten die Überlegenheit einer Kombinations-therapie (Taurolidin-Antibiotikum) gegenüber der üblichen Antibiotikumtherapie zeigen.

Taurolidin findet weiterhin erfolgreich Anwendung in der Behandlung von Osteomyelitis (35,36), speziell durch Prof.BURRI (Ulm), in der Chirurgie des Pankreas und der Gallenwege durch Prof. VANKEMMEL (Lille, Frankreich) (58), weiterhin zur Infektionsprophylaxe in der Dickdarmchirurgie durch Prof.MOSIMANN (Lausanne), in der Kieferchirurgie (41), bei antibiotikaresistentem Pleuraempyem und Mediastinitis.

3.1.1.2. Coloskopie-Trinkflüssigkeit (CTF)

Als Vergleichs-Spülflüssigkeit zu Taurolidin wurde eine Coloskopie-Trinklösung mit folgender Zusammensetzung verwendet: 100 g enthalten 0,65 g NaCl, 0,25 g Natriumhydrogencarbonat, 0,075 g Kaliumchlorid. Diese Flüssigkeit bewirkte aufgrund seiner Zusammensetzung ausschließlich eine mechanische Reinigung.

3.1.2. Versuchstiere

Die Untersuchung wurde an 24 Katzen vorgenommen, die aus einer 1972 begonnenen Auszucht stammten. Die Tiere waren sämtlich männlich, hatten gleiches Alter (2-3 J.) und ungefähr gleiches Gewicht. Alle wurden unter völlig identischen Bedingungen gehalten und seit Geburt gleich ernährt.

Für jeden Versuch lagen somit in genetischer Hinsicht und bezüglich des körperlichen Gesamtzustandes annähernd gleiche Bedingungen vor, so daß anzunehmen ist, daß das untersuchte Darmmaterial gleichwertig war.

Für diese Studie wurden Katzen verwendet, da ihr Darm zum einen für die Untersuchung groß genug (0,2-0,45 m) schien, zum andern seine Lage, Struktur und Gliederung einfache Verhältnisse zeigt und im Hinblick auf die Darmflora dem Menschen am ähnlichsten ist (44,47,55).

Das Caecum ist relativ gut darstellbar, so daß es leicht war, immer eine gleiche definierte Strecke des Colon zu untersuchen.

3.2. Methodik

3.2.1. Materialgewinnung und Materialtransport

Jede Katze wurde 12 Stunden vor der Untersuchung gefüttert. 30 Minuten vor Versuchsbeginn wurde sie mit 2 ml Nembutal^R anästhesiert. Danach wurde sie von den anderen Katzen isoliert, um eine ungestörte Wirkung des Narkotikums zu erreichen.

3.2.1.1. Versuchsbeschreibung für Einmalspülung (Gruppe A)

Zeitpunkt 1:

Zunächst eröffnete ich die Bauchdecke (Abb.1), stellte den Dickdarm dar und band ihn am Caecum ab. Sofern sich Kot in Form von Skybala im Bereich des oberen Dickdarms befand, schüttelte oder preßte ich ihn vorsichtig nach kaudal. Dann legte ich die Apparaturen zur Spülung an: Eine Perfusorspritze, an der ein Spülschlauch, $\varnothing$ 1,5 cm, angeschlossen war, der von rektal in den Dickdarm vorgeschoben werden konnte. Wegen der Öffnung der Bauchdecke konnte dies sowie die Spülung selbst unter Sicht vorgenommen werden.

Zeitpunkt 2:

Nun führte ich mittels dieser Apparatur 75 ml Spülflüssigkeit, die vorher auf ca. 39°C erwärmt worden war, in den Dickdarm ein. Ich band den Darm 10 cm kaudal vom Caecum ab (Abb.2), damit die Spülflüssigkeit in dem Bereich des Darms, der für das Anlegen der Bakterienkulturen relevant war, verblieb. Nach Abbinden der Gefäße des Mesenteriums entnahm ich dem Tier das 10 cm lange Darmstück.

Zeitpunkt 3:

Danach wurde die Katze mit einer Überdosis Nembutal^R eingeschläfert. Zum Transport in das Bakteriologische Institut legte ich das Darmstück in eine Kunststoffflasche, die mit auf 37°C erwärmter isotoner Kochsalzlösung gefüllt war. Die Flasche wiederum wurde in einem Styroporbehälter transportiert (Abb.3).

3.2.1.2. Versuchsbeschreibung für Zweimalsspülung (Gruppe B)

An den 12 Katzen der zweiten Versuchsreihe wurde eine zweite Spülung vorgenommen. Wie oben beschrieben, wurde die Katze laparotomiert, der Darm am Caecum abgebunden, Skybala entfernt, 75 ml Spülflüssigkeit eingeführt und 10 cm unterhalb des Caecum erneut abgebunden. Danach schloß ich die Bauchdecke mit Tuchklemmen. Nach 30 Minuten ließ ich die Spülflüssigkeit ablaufen und gab noch einmal 75 ml Spülflüssigkeit in den Darm. Nach erneutem Abbinden, Colotomie und Einschläfern der Katze, wurde der Darm in das Bakteriologische Institut gebracht.

Einmalspülung (Gruppe A)

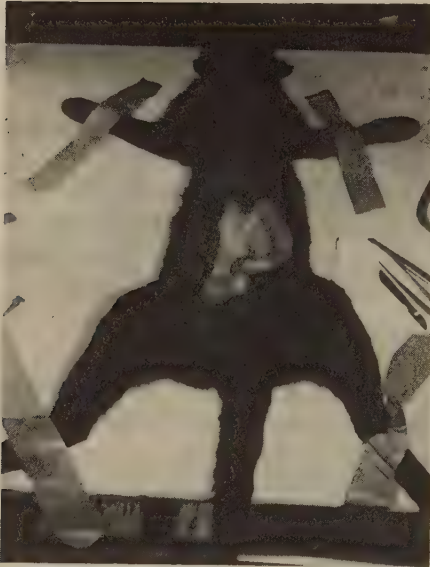


Abb.1: Eröffnete Bauchdecke

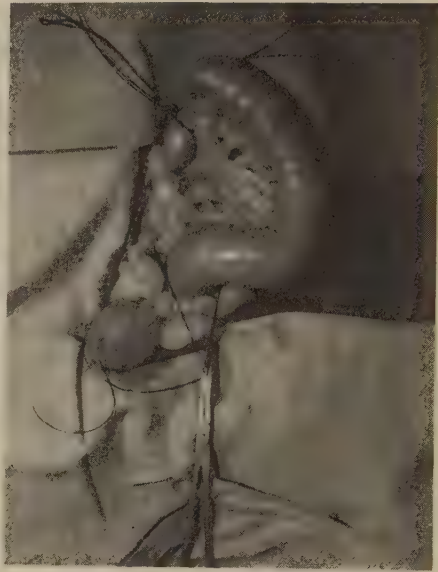


Abb.2: Abgebundenes Darmstück
10 cm kaudal vom Caecum

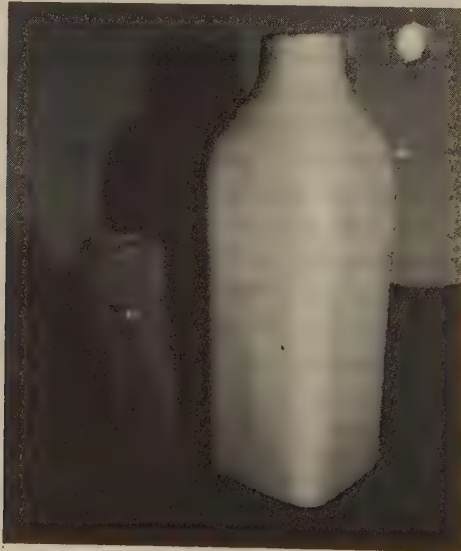


Abb.3: Styroporbehälter für Transport

3.2.1.3. Gewinnung des histologischen Präparates

An 2 Katzen, wovon eine zweimal mit CTF gespült, die andere zweimal mit Taurolidin gespült war, wurden histologische Präparate entnommen. Nach der zweiten Spülung wurde bei der Colotomie zusätzlich ein 1 cm langes Dickdarmstück entnommen und in Alkohol bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt.

Die Schnitte und Färbungen wurden in der Anatomischen Anstalt der Universität München (Vorstand: Prof.Dr.H.Frick) untersucht.

3.2.1.4. Weiterverarbeitung des Darmes im Mikrobiologischen Institut

Zeitpunkt 4:

Im Mikrobiologischen Institut entnahm ich mit der sterilen Spritze dem Darmstück die Spülflüssigkeit und spritzte 12 ml einer Pufferlösung ein (Abb.4). Es handelte sich hierbei um eine Phosphat-gepufferte 0,85%ige Kochsalzlösung mit Zusatz von Tween 80 (0,1%ig) und Cystein-HCl (0,05%ig). Ich schüttelte anschließend den Darm genau 3 Minuten, saugte mit einer sterilen Spritze die Pufferlösung ab, knickte die Kanüle, um Sauerstoffzufuhr zu verhindern und schleuste so die Suspension in eine Anaerobierkammer ein: Zeitpunkt 5 (Abb.5).

Weiterverarbeitung des Darmes

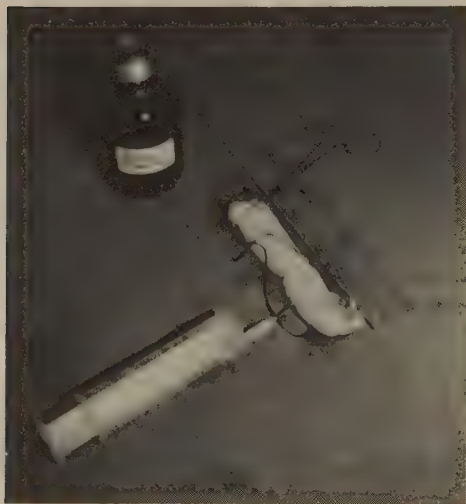


Abb.4: Absaugen der Pufferlösung

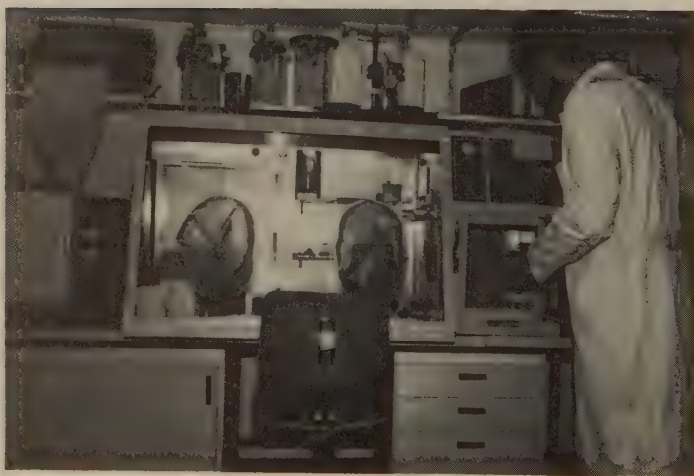


Abb.5: Einschleusen der Suspension in eine Anaerobierkammer

3.2.2. Mikrobiologische Materialverarbeitung

Der mikrobiologische Nachweis wurde durch Anlegen von Kulturen auf festen Nährmedien geführt (Tab.2). Die Verarbeitung der Pufferlösung wurde in einer Anaerobierkammer mit einem Gasgemisch von 80% N, 10% H₂ und 10% CO₂ vorgenommen.

Zeitpunkt 6:

In der Kammer legte ich von der Pufferlösung eine Verdünnungsreihe in Zehnerstufen bis zur Verdünnung 1:10⁶ an, wovon ich je 20 µl fleckförmig auf die Agarplatten pipettierte. Lediglich auf McConkey-Agar wurden die Verdünnungen ausgespatelt (Abb.6).



Abb.6: Verdünnungsreihe der Pufferlösung auf Agarplatten

Zeitpunkt 7:

Nach Diffusion der Flüssigkeit in die Agarplatten wurden die Anaerobier-Kulturen in Anaerobentöpfen luftdicht verschlossen und ebenso wie die Aerobier-kulturen bei 37°C drei Tage bebrütet.

3.2.3. Materialauswertung

Die Identifikation und Auszählung der Keime wurde nach den klassischen, mikrobiologischen Methoden von Prof.Dr.Ruckdeschel vom Mikrobiologischen Institut der Universität München, Klinikum Großhadern, vorgenommen.

3.2.4. Versuchsprotokoll

Siehe hierzu Tabelle 3.

3.2.5. Statistische Auswertung

Die Keimzahlen, als dekadische Logarithmen angegeben, wurden anhand der Mediane verglichen und mit dem Wilcoxon-Test auf signifikante Unterschiede überprüft.

3.2.5.1. Bestimmung der Mediane

Die Ergebnisse der Spülung von 24 Katzendärmen wurden wie unter Punkt 3 beschrieben in 4 Gruppen (A1, A2, B1 u. B2) aufgeteilt. Zu jeder Gruppe

Zeitpunkt	Zeitabfolge in Minuten:	für Einmalspülung:	besondere Maßnahmen für Zweimalsspülung:	Zeitabfolge in Minuten f. Zweimalssp.
	0	Anästhesie		0
1	30	Laparotomie (Beginn des Ma- terialgewinns)		30
2	32	Spülung		32
3	35	Darmentnahme (Transport d. Darms v. Chir. Klinik i. das Mikrobiol. Institut)	Ablassen der 1. Spülung und 2. Spülung	62 65
4	62	Absaugen d. Spülflüssigkeit u. Einspritzen d. Indikator- flüssigkeit		92
	67	3 min Schüttelung d. Darms		97
5	72	Absaugen d. Indikatorfl. aus d. Darm u. Einschleusen in Anaerobierkammer		102
6	77	Anlegen der Verdünnungsreihe (Beginn d. Materialverarbeitung.) Pipettieren d. Verdünnungen d. Indikatorfl. auf Agarplatten		150
7	120	Ende der Materialverarbeitung Nach 3 Tagen Materialauswertung		

Tab. 3: Versuchsprotokoll

à 6 Daten, wurden die Mediane berechnet. Laut Definition (21) heißt die 50% Fraktile einer stetigen Verteilungsfunktion "Median", d.h. die eine Hälfte der Daten ist größer, die andere kleiner als der Median, dabei muß aber der Median selbst nicht eine der gegebenen Daten sein.

Im vorliegenden Fall wurden die 6 Daten jeder auszuwertenden Gruppe der Größe nach sortiert und dann der Median zwischen dem 3. und 4. Wert errechnet. Ich wählte hierbei das geometrische Mittel der Keimzahlen, das identisch mit dem arithmetrischen Mittel der logarithmischen Zahlen ist. Die Verwendung des geometrischen Mittels wurde der Einfachheit halber genommen. Ein anderer Mittelwert hätte zwar zu anderen Medianwerten geführt, hätte aber beim Vergleich der Mediane zum selben Ergebnis geführt (Abb.7).

Bei der Medianbestimmung traten 2 Probleme auf:

- a) Berechnung der Mediane, wenn vom 3. Wert a nur die obere Grenze gegeben, z.B. $a < 1,7$, und der 4. Wert b genau bestimmt ist, z.B. $b = 3,3$. In diesem Fall wurde für den Median M das Mittel aus der oberen Grenze des 3. Wertes und dem 4. Wert genommen, also $M = 1,7 + 3,3/2 = 2,0$.
- b) Berechnung der Mediane, wenn 3. und 4. Wert identisch sind, aber nur die obere Grenze angegeben ist ($a = b < 2,7$). Hier wurde der gegebene Wert als Median unter Beibehaltung des "<"-Zeichens genommen. Diesen Regeln folgend, wurden die Mediane aller vier Gruppen für jede relevante Bakterienart errechnet.

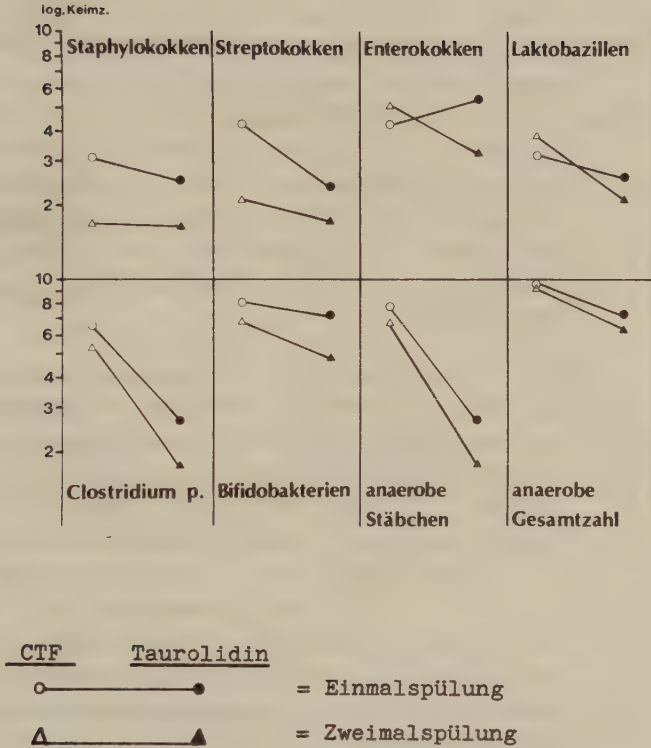


Abb.7: Graphische Darstellung der Mediane der 4 Versuchsgruppen

3.2.5.2. Der Wilcoxon-Test

Die Verteilungsfunktion der Grundgesamtheit, aus der die Daten der Keimzahlen stammen, ist sicher nicht normal verteilt. Der Wilcoxon-Test ist ein Verfahren, das die Verteilungen zweier Grundgesamtheiten aufgrund von zwei unabhängigen Stichproben vergleicht, ohne daß der Verteilungstyp bekannt sein muß. Er ist ein Rang-Test, in dem die Werte aus den beiden Stichproben, der Größe nach geordnet und mit einer Rangzahl belegt werden. Die Summe der Rangzahlen jeder Stichprobe ergibt dann eine Zufallsgröße, die Auskunft gibt, wie gut die Durchmischung der beiden Stichproben ist.

Im vorliegenden Fall wird die Verteilung der Einmal-Spülung mit Tauroloidin (Gruppe A2), der Einmal-spülung mit CTF (Gruppe A1) gegenübergestellt. Ebenso werden die Verteilungen der Zweimalspülung mit Tauroloidin (Gruppe B2) und CTF (Gruppe B1) untereinander verglichen. Dabei errechnet sich die Prüfgröße $U_1 = m \cdot n + \frac{m(m+1)}{2} - R_1$ hier mit den Werten $m = 6$, $n = 6$ $U_1 = 57 - R_1$ (R_1 = Summe der auf Stichprobe 1 entfallenen Rangzahlen). Mit dieser Prüfgröße ist die Hypothese: "Die Verteilungsfunktion der beiden Grundgesamtheiten ist identisch" gegen die Alternative, daß eine Verteilungsfunktion größer oder kleiner der anderen ist ($F(x) > G(x)$ für alle x) zu prüfen. Hierzu bedient man sich zugehöriger Tabellen, die die Sicherheitswahrscheinlichkeit $P\%$ angibt, mit der $G(x) = F(x)$ bzw. $G(x)$ ist. (Tab.4).

Wilcoxon - Test

Spülung mit Coloskopie - Lösung vs. Spülung mit Taurolin[®] 2 %

Bakterien	Spülung 1 x	Spülung 2 x
Staphylokokken	⊕ (P= 80%)	⊕ (P= 80%)
Streptokokken	⊖	⊖
Enterobakterien	⊖	⊕ (P= 98%)
Laktobazillen	⊕ (P= 80 %)	⊕ (P= 80%)
Clostridium perfringens	⊖	⊖
Bifidobakterien	⊖	⊖
anaerobe Stäbchen	⊕ (P= 95%)	⊕ (P= 100%)
anaer. Gesamtkeimzahl	⊕ (P= 95%)	⊕ (P= 99%)

+ = nachgewiesene Signifikanz

- = keine Signifikanz

P = 80% Grenzwahrscheinlichkeit, d.h. Taurolin^R wirkt mit der Wahrscheinlichkeit $P \leq 80\%$ stärker keimreduzierend als die CTF

Tab.4: Übersicht der Ergebnisse des Wilcoxon-Testes

4. ERGEBNISSE

4.1. Anzahl und Typ der Dickdarmkeime

Die Auswertung der Bakterienkulturen ergab die in den Tab.5-8 im Anhang aufgeführten Daten. Hier sind die logarithmischen Keimzahlen für jeden Versuch bezüglich jeder Spezies angegeben, getrennt nach den 4 Spülungsverfahren. Die Daten, die sich für Sproßpilze und Pseudomonas ergaben, blieben bei der statistischen Auswertung unberücksichtigt. Sie lagen bei fast jedem Versuch in einem Bereich, in dem keine mikrobiologische Auswertung möglich bzw. sinnvoll war.

4.2. Mediane und ihr Vergleich

Tab.9 u. 10 im Anhang zeigen die errechneten Mediane für jeden Spülungstyp, gegliedert nach dem Typ der Keime. Zusätzlich sind die Streuungen angegeben, d.h. die Abweichung der Mediane vom minimalen und maximalen Wert aus jeder der 4 Spülgruppen. In Abb.7 sind die Mediane, aufgegliedert nach den Keimen, graphisch dargestellt.

4.2.1. Mediane der Einmalspülung

Bei Betrachtung der Mediane der Keimzahlen bei Einmalspülung zeigt sich, daß die Werte bei Taurolidin-Spülung deutlich kleiner als die der CTF-Spülung sind. Dies gilt für alle Keime mit Ausnahme der Enterobakterien.

Besonders deutlich ist die Wirkung von Taurolidin bei Clostridium und anaeroben gramnegativen Stäbchen. Dies bestätigt den unter Punkt 3.1.1.1.2 angegebenen Hauptwirkungsbereich von Taurolidin.

4.2.2. Mediane Zweimalsspülung

Bei der Zweimalsspülung bestätigt sich, was sich schon bei der Einmalsspülung gezeigt hat: Tauroolidin ist bezüglich aller Keime wirksamer als die rein mechanische Spülung. Dies gilt ausnahmslos, denn auch die Enterobakterien folgen diesem Trend. Besonders deutlich ist auch hier wieder die Reduzierung der Clostridien und anaeroben gramnegativen Stäbchen.

4.2.3. Vergleich der Mediane der Einmalsspülung und Zweimalsspülung

Erwartungsgemäß führt die Zweimalsspülung allein durch den mechanischen Effekt zu besseren Ergebnissen als die Einmalsspülung. Dies gilt nach den vorliegenden Werten nicht für Enterobakterien und Laktobazillen. Bei diesen Keimen ist der Median für die zweifache Spülung mit CTF deutlich größer als der der Einmalsspülung. Dies widerspricht der Logik. Hier tritt wohl ein Problem zutage, das in der Methodik begründet ist (siehe hierzu 5.2.).

Speziell bei den Anaerobiern - insbesondere Clostridium und anaerobe Stäbchen - zeigt Tauroolidin wieder seine besondere Wirksamkeit. Hier führt eine Einmalsspülung mit Tauroolidin zu einem deutlich besseren Ergebnis als eine Zweimalsspülung mit CTF. An der Steilheit der Strecken zeigt sich die Wirksamkeit von Tauroolidin. Nicht so auffällig ist dieser Trend bei Aerobiern. Hier scheint der mechanische Effekt einer Zweimalsspülung größer als die Zugabe des Tauroolidin bei Einmalsspülung zu sein.

4.3. Auswertung mittels Wilcoxon-Tests

Die Tabellen 11, 12, 13 u. 14 im Anhang zeigen die Berechnung des Wilcoxon-Tests zur Hypothese: Die Keimzahlen im Darm sind bei Tauroolidin-Spülung signifikant kleiner als bei Spülung mit CTF.

Die Auswertung mittels des Wilcoxon-Tests ist gezeigt in

Tab.11 für Aerobier mit Einmalsspülung (Gruppe A)

Tab.12 für Aerobier mit Zweimalsspülung (Gruppe B)

Tab.13 für Anaerobier mit Einmalsspülung (Gruppe A)

Tab.14 für Anaerobier mit Zweimalsspülung (Gruppe B)

Tabelle 4 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests.

4.3.1. Wilcoxon-Test für Aerobier

Aus Tab.11 ergibt sich:

Die Staphylokokken sowie die Laktobazillen werden bei Einmalsspülung durch Tauroolidin signifikant besser vermindert als durch CTF. In beiden Fällen gilt diese Aussage mit einer Grenzwahrscheinlichkeit von 80% ($\alpha = 0,1$: $P \leq 80\%$). Diese statistische Signifikanz ergibt sich nicht für Enterobakterien (kritischer Wert: $U_1 = 22$) und Streptokokken ($U_1 = 10$). Beim Wilcoxon-Test bestätigt sich natürlich für Enterobakterien die gleiche Problematik, wie sie bereits bei den Medianen anklang.

Aus Tab.12 ergibt sich:

Auch bei der Zweimalsspülung ergibt sich eine statistische Signifikanz für Tauroolidin bei Staphylokokken und Laktobazillen mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von ca. 80% ($\alpha = 0,1$). Zusätzlich ist auch bei Enterobakterien eine signifikante Reduzierung mit $P \leq 98\%$ ($\alpha = 0,01$) zu verzeichnen.

4.3.2. Wilcoxon-Test für Anaerobier

Tab.13 zeigt eine signifikant geringere Keimzahl für anaerobe Stäbchen und für die Gesamtkeimzahl der Anaerobier mit $P \leq 95\%$ ($\alpha = 0,025$).

Aus Tab.14 geht ebenfalls eine signifikante Verminderung der Keimzahl für anaerobe Stäbchen und für die Gesamtkeimzahl der Anaerobier hervor, jedoch im Vergleich zur Einmalsspülung (Tab.11) mit deutlich größerer Sicherheitswahrscheinlichkeit $P \leq 98\%$ ($\alpha = 0,005$) bzw. PE 100% ($\alpha = 0$).

4.3.3. Vergleich Einmalsspülung mit Zweimalsspülung

Vergleicht man die Ergebnisse der Zweimalsspülung mit denen der Einmalsspülung, so läßt sich daraus ersehen, daß eine zweifache Spülung günstigere Ergebnisse bringt, da zum einen mit den Enterobakterien eine weitere Signifikanz hinzukommt, zum zweiten die Sicherheitswahrscheinlichkeiten höher ausfallen.

4.3.4. Betrachtung der kritischen Werte

Betrachtet man die kritischen Werte U_1 für die 7 Fälle (Tab.11 u. 12), für die sich keine Signifikanz ergab, so zeigt sich, daß davon fünfmal $U_1 \leq 11,5$ ist. Der Grenzwert für die Wahrscheinlichkeit $P \leq 80\%$ ist $U = 9$. Die kritischen Werte U_1 liegen also sehr nahe am Grenzwert U . Untersucht man z.B. für den Fall Clostridien-Zweimalsspülung mit $U_1 = 11,5$ - die Signifikanz unter der Annahme, jeder der 12 Werte läge doppelt vor (Tab.15) - dies bedeutet nur eine Bestätigung derselben Daten durch weitere 12 Versuche - so würde sich bereits eine Signifikanz ergeben (Tab.5) (s.5.2.).

4.4. Zusammenschau: Mediane - Wilcoxon-Test

Die Median-Auswertung sowie der Wilcoxon-Test zeigen im Prinzip dasselbe Ergebnis. Der schärfere Wilcoxon-Test zeigt zwar nur in der Hälfte der Fälle eine signifikante Keimzahlreduzierung durch Taurolidin im Vergleich zur CTF. Doch wie oben erwähnt, sind die kritischen Werte für fast alle anderen Fälle nahe am Grenzwert, so daß auch sie den Trend bestätigen, daß durch Taurolidin-Zusatz eine erhöhte Keimreduzierung bewirkt wird. Genau dies wird durch die Mediane bestätigt. Aus dem Rahmen fallen bei beiden Tests die Enterobakterien, was sicher mit der geringen Versuchszahl und der hohen Streuung der Daten zusammenhängt, denn in allen anderen Fällen ist der Trend deutlich sichtbar (s.5.2.).

4.5. Ergebnisse der histologischen Untersuchung

Die histologischen Präparate (Abb.8,9,10) zeigen die Dickdarmschleimhaut mit ihren Krypten in H.E.-Färbung (Abb.8,9) und Azan-Färbung (Abb.10) mit 50-facher Vergrößerung (Dia). Abb.8 zeigt den Zustand nach Spülung mit CTF und Abb.9 u. 10 nach Taurolidin-Spülung. Aus diesen Präparaten geht hervor, daß zwischen den beiden Spülverfahren kein Unterschied zu erkennen ist. Es ist also nicht anzunehmen, daß Taurolidin im Darm histologische Veränderungen bewirkt.

4.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus der Auswertung der durch den Versuch gewonnenen Daten ergibt sich folgender Trend:

- a) Eine Spüllösung mit Taurolidin bewirkt aufgrund seiner bakteriziden Eigenschaft eine deutlich erhöhte Keimzahlreduzierung im Vergleich zur rein mechanischen Spülung mit CTF.

- b) Eine besondere Wirksamkeit zeigt Taurolidin bezüglich der anaeroben Darmbakterien. Die Keimzahl nimmt durch Taurolidin sprunghaft ab.
- c) Eine Einmalspülung mit Taurolidin ist z.T. unter anderem bei Anaerobiern wirksamer als eine Zweimalspülung mit CTF, d.h. der bakterizide Keimreduzierungseffekt von Taurolidin, der zum rein mechanischen Spüleffekt hinzutritt, ist größer als die Wirkung, die mit einer weiteren, rein mechanischen Spülung erzielt werden kann.
- d) Die Wirkung von Taurolidin verstärkt sich durch zweifache Anwendung. Sicher bedingt durch die längere Verweildauer im Darm und die damit erhöhte Wirkungszeit.
- e) Taurolidin bewirkt bezüglich der Histologie im Dickdarm im Vergleich zur CTF keine Veränderung.



Abb.8: Dickdarmschleimhaut mit ihren Krypten
in H.E.-Färbung. Zustand nach Spülung
mit CTF



Abb.9: Dickdarmschleimhaut mit ihren Krypten
in H.E.-Färbung. Zustand nach Spülung
mit Taurolidin



Abb.10: Dickdarmschleimhaut mit ihren Krypten
in Azan-Färbung. Zustand nach Spülung
mit Taurolydin

5. DISKUSSION

5.1. Diskussion der Studie bezüglich Material u. Methodik

Die vorliegende Studie befaßt sich mit der Dickdarm-spülung an Katzen. Da eine ähnliche Untersuchung an Tieren, insbesondere Katzen, nicht vorliegt, mußte der Versuch in seinem Aufbau und Ablauf erst erdacht werden. Von Anfang an war unklar, ob Material und Methodik überhaupt geeignet sein werden, einen signifikanten Unterschied bezüglich der Keimreduzierung zwischen Taurolidin und CTF zeigen zu können, sofern einer vorliegen sollte. Dabei trat eine Reihe von Problemen auf, die z.T. erst nach einem Vorversuch an einer Katze geklärt werden konnten.

5.1.1. Umfang der Studie

Die Zahl der für die Studie verfügbaren Tiere war von Anbeginn auf max. 25 beschränkt. Dabei bestand Unklarheit darüber, ob die Anzahl ausreichend groß ist, um sinnvolle statistische Aussagen treffen zu können. Außerdem war nicht abzusehen, wie oft man am besten spülen sollte und in welcher Größenordnung sich daraufhin die Keimzahlen bewegen würden.

Aufgrund dieser Unsicherheiten wurden zunächst in der ersten Untersuchungsreihe 12 Katzen einmal-gespült. Bei Betrachtung der Bakterienkulturen zeigte sich hier bereits unterschiedliche Wirksamkeit, doch bestand die Möglichkeit, daß der Unterschied bei zweimaliger Spülung noch deutlicher ausfallen würde, da Taurolidin eine Mindestwirkungsdauer von ca. 20 Minuten hat. Diese längere Phase der Einwirkung entspricht ohnehin eher der Spülmethode am Menschen, da hierbei der Darm

über Stunden mit der Spülflüssigkeit in Kontakt steht, und zudem immer wieder Flüssigkeit nachkommt. Aus diesem Grund wurden weitere 12 Tiere einer Zweimalspülung unterzogen.

5.1.2. Materialgewinnung und -transport

5.1.2.1. Typ der Darmspülung

Die Dickdarmspülung wurde an den Katzen retrograd vorgenommen. Die orthograde Spülung bedarf einer aktiven Beteiligung durch den Patienten, die bei einer in Narkose liegenden Katze nicht gegeben ist. Zudem ist der Dickdarminhalt bei Katzen nicht wie beim Menschen eine breiige Masse, sondern hier sind vor allem sehr stark eingedickte Skybala zu finden, die sich durch Spülung allein in der zur Verfügung stehenden Zeit nicht auflösen. Durch den retrograden Zugang an den Darm konnte, insbesondere nach der Laparotomie, sehr viel übersichtlicher und direkter mit genau definierter Menge gespült werden. Dabei wurden Menge und Konzentrationsverhältnisse so gewählt, daß sie i.e. den Verhältnissen am Menschen entsprachen.

5.1.2.2. Gewinnung von Bakterienmaterial aus dem Darm

5.1.2.2.1. Materialgewinnung mittels Stuhl

Um Aussagen über die Bakterienbesiedelung zu bekommen, bestünde die Möglichkeit, den Stuhl zu untersuchen. Aufgrund der Beschaffenheit des Darminhaltes kann bei der Spülung des Katzendarmes in Narkose kein Stuhl gewonnen werden, der nach und nach verdünnt abgeht, und somit als Maßstab für

den Reinigungsgrad dienen könnte. Die Gewinnung von Daten über den Spüleffekt war mit diesem Verfahren, das üblicherweise bei Studien über Darmspülungen an Patienten Verwendung findet, nicht möglich.

5.1.2.2.2. Materialgewinnung mittels Spülflüssigkeit

Untersucht man die austretende Spülflüssigkeit auf den Bakteriengehalt hin, so besteht die Gefahr, daß man nur den Aufweichungsgrad der Skybala mißt. Da die Skybala nicht direkt ausgeschwemmt werden, würden sie über eine lange Phase hin aufgelöst, so daß der Keimgehalt der Spülflüssigkeit trotz fortschreitender Spüldauer über einen längeren Zeitraum zunächst anstiege.

5.1.2.2.3. Materialgewinnung mittels Pufferlösung

Bei der Stuhl- sowie bei der Spülflüssigkeitsuntersuchung wird, wenn überhaupt möglich, nur eine Aussage über den Bakteriengehalt des Darminhaltes getroffen. Kaum erfaßt ist hierbei jedoch die Keimbesiedelung der Darmwand selbst. Gerade der Darmwand aber muß das Hauptinteresse gelten, da nach HUK (25) die makroskopischen Bestandteile im Darm von jeder Spülflüssigkeit relativ vollständig ausgeräumt werden, die Wirksamkeit des Chemotherapeutikums aber vor allem an der Schleimhaut des Darms nachgewiesen werden kann.

Als praktikable Möglichkeit der Datengewinnung erwies sich schließlich das oben beschriebene Verfahren. Das von Skybala freie Dickdarmstück wurde mit einer Pufferlösung noch einmal gespült.

Durch den Schüttelvorgang wurden, weit über den Reinigungseffekt einer normalen Dickdarmspülung hinausgehend, die noch verbliebenen Keime aus der Darmwand gelöst. Somit hatte man ein Verfahren zur Hand, das natürlich keine absoluten Zahlen über die Keimbesiedelung des Stuhls oder einer bestimmten Dickdarmfläche angibt, das jedoch durch Standardisierung vergleichbare Daten über den Reinigungsgrad liefert.

5.1.2.3. Spülung unter Sicht

Für die Laparotomie vor der Spülung gab es mehrere Gründe:

- a) Es bestand von Anfang an eine gute Übersicht über die anatomischen Verhältnisse. Anomalien und besondere Bedingungen hätten somit erkannt werden können.
- b) Durch die Öffnung des Bauchraums konnte die Kotverteilung im Dickdarm beurteilt und evtl. verändert werden. Dabei zeigte sich, daß der Katzen- darm nicht wie beim Menschen relativ gleichmäßig mit breiiger bis fester Kotmasse, sondern diskret mit Skybala gefüllt ist. Da der obere Dickdarmabschnitt von der Bauhin'schen Klappe kaudal und aufgrund der fehlenden Nahrungszufuhr meist frei von Kotballen und in seiner Lage eindeutig festgelegt war, wurde an ihm die Untersuchung vorgenommen. Befand sich trotzdem ein Skybala in diesem Bereich, so schüttelte ich es vorsichtig in die unteren Abschnitte. Damit konnte verhindert werden, daß ein solcher Kotballen in dem Darmstück, in dem die Spülflüssigkeit 30 Minuten liegen sollte, verblieb. Er hätte sich im angegebenen Zeitraum z.T. aufgelöst und damit zu einer Steigerung (und totalen Verfälschung) der Keimzahl in der Pufferlösung geführt.

- c) Weiterhin konnte das Spülrohr unter Sicht im Darm vorgeschoben werden. Somit konnte eine Knickung des Darms oder auch eine Perforation durch das relativ starre Rohr vermieden werden.
- d) Vor dem Instillieren der Spüllösung mußte der Darm am Caecum abgebunden werden, um ein Abfließen der Flüssigkeit in den Dünndarm zu verhindern. Spätestens zu diesem Zeitpunkt hätte der Bauchraum ohnehin eröffnet werden müssen. Bei Instillation der Spülflüssigkeit konnte genau kontrolliert werden, ob die Spülflüssigkeit in ausreichendem Maße in die entscheidende Region gelangte.

5.1.2.4. Koordination des chirurgischen und mikrobiologischen Versuchsteils

Ein weiteres Hauptproblem bei dieser Studie bestand in der räumlichen Trennung (10 km Entfernung) vom Operationsort und dem Ort, an dem die bakteriologischen Materialverarbeitungen vorgenommen werden mußten. Der Versuch war so konzipiert, daß die Spülflüssigkeit 30 Minuten in einem definierten Abschnitt des Dickdarms liegen sollte. Zwischen dem Zeitpunkt der Einfüllung der Flüssigkeit (Zeitpunkt 3, s. 3.2.1.1.) und der Weiterverarbeitung des Darmes im Mikrobiologischen Institut (Zeitpunkt 4, s. 3.2.1.4.) verstrichen durch die räumliche Distanz zwangsläufig 20 Minuten. Da die Kolotomie jedoch nur in der Chirurgischen Klinik möglich war, mußte sie sofort nach Instillation der Spüllösung vorgenommen werden. Somit blieb die Spülflüssigkeit 30 Minuten in einem, dem Organismus entnommenen Darmstück liegen. Dies gilt bei der zweiten Versuchsreihe, also bei Gruppe B, für die zweite Spülung.

Dabei ergaben sich zwei Probleme:

- a) wie kann der Darm aufbewahrt und transportiert werden und
- b) was geschieht mit den Keimen in dem mit Spülflüssigkeit gefüllten Darmstück nach Kolotomie?

ad a) Bei einem Vorversuch zeigten sich beim Transport des mit Spülflüssigkeit gefüllten Darmstücks durch Abkühlung bedingte Kontraktionen. Dabei wurde zum Teil Spülflüssigkeit ausgepreßt und damit ihre Wirkung unkontrollierbar reduziert. Infolgedessen galt es, den Darm warmzuhalten. Ich legte ihn deshalb zum Transport in eine mit auf 39° erwärmter isotoner Kochsalzlösung gefüllte Flasche, die ihrerseits in eine Styroporflasche gestellt wurde, so daß gleichbleibende Temperatur für die folgenden 30 Minuten gewährleistet war (Abb. 3). Es kam damit bei keinem der Versuche zu Kontradiktionen.

ad b) Völlig ungeklärt bei den vorliegenden Versuchen ist die Dynamik der Bakterienkulturen. Es würde den Rahmen der Arbeit sprengen, wollte man untersuchen, welchen Einfluß die allmählich eintretenden Nekrotisierungsvorgänge auf die verschiedenen Keime haben. Man kann wohl davon ausgehen, daß die Bakterien relativ stabil sind; trotzdem dürfte sich das Spektrum leicht verschieben. Dieser unbekannten Veränderung, die sich auf die Daten durchschlägt, unterliegt jedoch jeder einzelne Versuch in gleichem Maße, so daß sie durch die Standardisierung unberücksichtigt bleiben kann. Der Versuch gibt, wie oben bereits erwähnt, ohnehin keine absoluten Daten über die Keimbesiedelung des Darmes wieder, sondern lediglich untereinander vergleichbare relative Keimzahlen.

5.2. Diskussion des Ergebnisses

Ein Nachteil der Studie ist zweifellos die komplizierte Versuchsanordnung, die eine Reihe von Arbeitsvorgängen beinhaltet, deren Einfluß auf die schließlich gewonnenen Keimzahlen nicht klar ist (s. 5.2.4.). Ein Vergleich der Daten war nur möglich, da man von gleichwertigem Tiermaterial (Auszucht-Stamm) ausgehen konnte und das gesamte Verfahren soweit irgend möglich standardisiert wurde. Es ist deshalb nicht überraschend, daß die Werte stark streuen, was aus Tab. 7 u. 8 ersichtlich ist. Diese Streuung bewirkt, daß durch eine kleine Veränderung eines beliebigen Keimzahlenwertes der Median sowie die Rangzahl beim Wilcoxon-Test sich sofort deutlich verschieben. Dies bedeutet, daß das Ergebnis höchst empfindlich bezüglich kleinster Verschiebungen in den Daten ist. Verstärkt wird diese Problematik durch die relativ geringe Anzahl von Versuchstieren, die für die Studie zur Verfügung standen. Denn je kleiner die Versuchsreihe ist, je geringer also die Anzahl der Stichproben aus zwei Grundgesamtheiten ist, um so weniger wahrscheinlich kann ein tatsächlich bestehender Unterschied zwischen diesen beiden Grundgesamtheiten durch die Stichproben bestätigt werden. Diese Problematik bestätigt sich in der Untersuchung der kritischen Werte U_1 . Wie unter Punkt 4.3.4. ausgeführt, hätte für Clostridien (mit $U_1 = 11,5$) eine Verdoppelung der Werte bereits eine Signifikanz ergeben. Dasselbe gilt für fünf von sieben Fällen, in denen keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Dies zeigt, daß allein schon durch die geringe Anzahl der Versuche eine klarere Aussage unterbunden wurde.

Gemessen an den vorgegebenen ungünstigen Bedingungen erscheint mir jedoch das Ergebnis sehr überzeugend. Es zeigt sich ein eindeutiger Trend für die erhöhte Keimzahlreduzierung durch Taurolidin im Vergleich zurCTF.

nur Enterobakterien und Laktobazillen zeigen Ergebnisse, die aus dem Rahmen fallen. Das Resultat für die Enterobakterien ist in zweifacher Hinsicht unlogisch: Zum einen ist der Median (Abb.7) für die Zweimalspülung mit CTF größer als der für die Einmalspülung. Zum zweiten ist der Reinigungseffekt bei Einmalspülung mit Tauroolidin kleiner als mit CTF. Bei den Laktobazillen zeigt zwar Tauroolidin einen höheren Reinigungseffekt als die CTF, doch fiel auch hier für die CTF die Einmalspülung günstiger als die Zweimalspülung aus. Diese aus dem Trend fallenden Ergebnisse sind wohl einerseits mit der hohen Streuung der Werte und der kleinen Versuchszahl zu erklären, deuten aber andererseits darauf hin, daß diese Bakteriengruppen nicht in dem Maße beeinflußt werden, wie die anderen in dieser Arbeit untersuchten Bakterienarten.

5.3. Diskussion der Studie bezüglich relevanter Fragestellungen

Wie unter Punkt 5.1.1. dargestellt, wurde aufgrund der geringen Anzahl der Tiere die Studie ausschließlich auf die Untersuchung des Kernproblems, nämlich den Vergleich zwischen Tauroolidin und CTF reduziert. Dabei wurden 12 Tiere einmal, weitere 12 Tiere zweimal gespült. Rückblickend wäre es wohl sinnvoller gewesen, alle 24 Katzen zweimal zu spülen, um eine klarere statistische Aussage zu bekommen. Alternativ hätte man aber auch 12 der 24 Katzen für andere Untersuchungen verwenden können, um evtl. weitere, z.T. wichtige Fragestellungen beantworten zu können wie z.B.: Wie war die Keimbesiedelung vor der Spülung? Was passiert nach der Spülung? Welche Bakterien siedeln sich an? Wann hat sich die Darmflora wieder regeneriert? oder Wie wirksam ist Tauroolidin im Vergleich zu Antibiotika?

5.3.1. Die Keimbesiedelung des Darmes vor der Darmspülung

Wie unter Punkt 5.1.2.2.3. ausgeführt, wurden bei dem vorliegenden Verfahren lediglich Daten über den unterschiedlichen Reinigungsgrad von Tauroolidin und der CTF ermittelt: Von grundsätzlichem Interesse wären jedoch auch Informationen über Anzahl und Typ der Keime im Darm vor der Spülung gewesen. Aus eine solche Untersuchung und auf eine Gegenüberstellung der Keimbesiedelungen vor und nach der Spülung wurde jedoch verzichtet.

Um Auskunft über den Zustand vor der Spülung zu erhalten, hätte man einer weiteren Gruppe von 6 Katzen den Darm entnehmen müssen. Denn für jede Keimzahlbestimmung ist nach dem vorliegenden Konzept eine Kolotomie nötig. Eine Spülung am selben Tier ist danach somit nicht mehr möglich. Da die Anzahl der Tierversuche sinnvollerweise von Anfang an nach oben beschränkt war, hätte diese zusätzliche Untersuchung die für den Hauptversuch ohnehin schon knappe Anzahl von Katzen weiter reduziert. Dieser Nachteil hätte den Vorteil einer Information über das Ausgangsmaterial nicht aufgewogen. Denn zum einen konnte man davon ausgehen, daß durch die Auszucht sowie gleiche Ernährungs- und Lebensbedingungen der Katzen das Bakterienmaterial gleichwertig war, zum anderen stellt sich die Frage, inwieweit eine Gegenüberstellung der Keimbesiedelung vor und nach der Spülung überhaupt Relevanz für diese Studie hat. Es ist selbstverständlich, daß Tauroolidin und die CTF einen bestimmten, gleich großen mechanischen Reinigungseffekt bewirken. Von Interesse ist jedoch nicht die mechanische Wirkung, sondern die zusätzliche bakterizide Wirkung von Tauroolidin im Vergleich zur CTF. Es ist also unerheblich zu wissen, welche Verminderung die beiden Spüllösungen durch den reinen Auswaschungseffekt erzielen - dies würde im wesentlichen durch

eine Gegenüberstellung vor und nach der Spülung gezeigt - , sondern ob Tauroolidin fähig ist, darüber hinaus eine zusätzliche chemische Reinigung zu bewirken. Genau dies läßt sich mit der vorliegenden Studie untersuchen. Insofern sind allein die CTF-gespülten Gruppen (Gruppe A 1, B 1) Kontrollgruppen für die Tauroolidin-gespülten Gruppen (Gruppe A 2, B 2). Ein Vergleich zu Daten von ungespülten Katzen würde keine zusätzliche Information liefern.

5.3.2. Die Keimbesiedelung des Darmes nach der Darmspülung

Die Information über die Regeneration der Darmflora nach einer Tauroolidin-Spülung wäre an sich sehr wichtig. Einerseits hat sie Bedeutung bezüglich des Heilerfolges des operativen Eingriffs, andererseits liegt hierin ein Angriffspunkt der Kritik am Antibiotika-Einsatz. Leider konnte diese Problematik nicht untersucht werden, da den Katzen nach der Spülung der Darm entnommen werden mußte, und somit bestand keine Möglichkeit, die weitere Entwicklung der Darmflora zu verfolgen. Hätte dieser Fragestellung nachgegangen werden sollen, hätte es einer wesentlich größeren Anzahl an Katzen bedurft.

5.3.3. Vergleich von Tauroolidin mit Antibiotika

In den Versuchen sollte Tauroolidin auf seine chemotherapeutische Wirksamkeit bei der Dickdarmspülung untersucht werden. Da bisher anhand vieler Untersuchungen der Effekt des Antibiotikuzusatzes zur Spülflüssigkeit (s.2.3.1.1.) geprüft wurde, liegt es nahe, einen Vergleich zwischen Tauroolidin und antibiotischer Spülflüssigkeit herzustellen. Dieser wurde jedoch aus zwei Gründen nicht durchgeführt:

- a) Bei dem gegebenen Versuchsaufbau war von Anfang an klar, daß die Wirksamkeit von Taurolidin deutlich höher als die der CTF sein muß, um einen statistisch signifikanten Unterschied als Ergebnis zu bekommen. Denn zum einen war eine hohe Streuung der Daten zu erwarten, zum anderen war die Versuchszahl relativ gering.

Sollte sich Taurolidin als eindeutig wirksamer erweisen, wäre eine weitere Versuchsreihe mit einem Antibiotikum wenig sinnvoll. Denn der Versuchsaufbau ist sicher nicht geeignet, zwischen der Wirksamkeit von Taurolidin und einem Antibiotikum, also zwischen zwei Chemotherapeutika, zu differenzieren, die über den rein mechanischen Reinigungseffekt hinaus einen ähnlichen chemischen Wirkungsgrad haben dürften.

Sollte sich Taurolidin als etwa gleichwirksam erweisen wie die CTF, wäre eine weitere Versuchsreihe mit einem Antibiotikum ohnehin überflüssig.

- b) Ein Vergleich zwischen Taurolidin und einem Antibiotikumzusatz ist auch insofern erschwert, als wohl eine Reihe von Untersuchungen (s.2.3.1.1.) mit Antibiotika vorliegen, aber noch kein Konsens bezüglich der effektivsten Kombination besteht. Wegen der Vielfalt der untersuchten Medikamente wäre ein Vergleich mit einem speziellen Chemotherapeutikum immer der Kritik ausgesetzt, hier wäre ein Medikament verwendet worden, das ohnehin allgemein und speziell im Katzendarm nicht so wirksam sei. Ein allgemein gültiges Ergebnis wäre damit in Frage gestellt.

5.4. Diskussion über die Anwendbarkeit von Tauroolidin bei der Dickdarmspülung

Wie bereits erwähnt, liegt bisher keine Arbeit vor, in der der Einsatz von Tauroolidin bei der Dickdarmspülung untersucht worden wäre. Insofern können keine vergleichenden Untersuchungen angestellt werden. Tauroolidin kann nur anhand der vorliegenden Literatur bezüglich seiner spezifischen Wirksamkeit bei den verschiedensten Anwendungen (s. 3.1.1.1.4.) verglichen werden.

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, daß sein Hauptwirkungsbereich bei den Anaerobiern, insbesondere den gramnegativen Keimen, liegt (s. 3.1.1.1.2.). Wie unter Punkt 4.6. ausgeführt, ergab sich auch in der vorliegenden Arbeit eine signifikant höhere Wirksamkeit bezüglich dieser Keime.

Ein Vergleich der Wirksamkeit von Tauroolidin auf die Darmbakterien mit den Ergebnissen der Literatur über Darmspülungen mit Antibiotika ist ebenfalls nicht möglich, da völlig unterschiedliche Versuchsbedingungen vorliegen. Untersuchungen an Katzen, so wie sie hier vorgenommen wurden, sind bisher nicht veröffentlicht.

Vergleichende Resultate werden erst dann vorliegen, wenn man eine breit angelegte Studie über die Dickdarmspülung mit Tauroolidin am Menschen vornimmt. Für eine solche Untersuchung spricht eine Reihe von Gründen, die z.T. im Rahmen dieser Arbeit nicht überprüft werden konnten, aber durch die Vielzahl von Untersuchungen mit Tauroolidin gesichert zu sein scheinen:

- a) Tauroolidin kann gefahrlos eingesetzt werden, wie Studien im Zusammenhang mit Peritonitis etc. zeigten.

- b) Es dürfte im Darm eine ähnliche bakterizide Wirkung wie Antibiotika haben, Nebenwirkungen konnten bisher nicht festgestellt werden.
- c) Durch Tauroolidin besteht nicht die Gefahr der Resistenzbildung. Es ist auch gegen die Hospitalismuskeime, die bei Patienten in Kliniken in sehr kurzer Zeit den Darm besiedeln, wirksam.
- d) Tauroolidin ist vorrangig wirksam gegen Anaerobier. Gerade diese Keime sind vermehrt im Darm vorhanden und hauptsächlich für Wundheilungshemmungen verantwortlich.
- e) Tauroolidin kann genauso wie die Antibiotika systemisch verabreicht werden. Dies geschieht z.B. auch bei der Behandlung der Peritonitis. I.v. könnte es evtl. einen ähnlichen zusätzlich keimmindernden Effekt haben wie das Antibiotikum.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Zweck der vorliegenden Dissertationsarbeit war es, die Wirksamkeit des Chemotherapeutikums Taurolidin bei der präoperativen Dickdarmspülung zu prüfen. Eingangs wurde die Problematik der Spülung, insbesondere unter Verwendung von Antibiotika, anhand der Weltliteratur dargestellt.

Die Untersuchung wurde an einer Auszucht von 24 Katzen vorgenommen, wovon 6 Tiere einmal, weitere 6 Tiere zweimal mit Coloskopie-Trinkflüssigkeit (CTF) gespült und zum Vergleich 6 Katzen einmal und weitere 6 Katzen zweimal mit Taurolidin retrograd gespült wurden.

Der den Tieren entnommene Dickdarm wurde anschließend nochmals mit einer Pufferlösung gespült. Die in dieser Flüssigkeit befindlichen Keime dienten als Maß für die Wirksamkeit von Taurolidin im Vergleich zur Coloskopie-Trinkflüssigkeit (CTF).

Folgende Keime wurden auf ihre Konzentration untersucht: Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Laktobazillen, Clostridium perfringens, Bifidobakterien und anaerobe gram-negative Stäbchen.

Die Werte der Keimkonzentrationen wurden für jeden Keim anhand ihrer Mediane verglichen und mittels Wilcoxon-Test statistisch ausgewertet.

Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

- a) Die Spüllösung mit Taurolidin bewirkt im Vergleich zur CTF eine signifikante Keimreduzierung.
- b) Taurolidin zeigt bezüglich der anaeroben Darmbakterien eine besondere Wirksamkeit.

- c) Die Einmalspülung mit Tauroolidin ist z.T. u.a. bei Anaerobiern wirksamer als eine Zweimalspülung mit CTF.
- d) Die Wirkung von Tauroolidin verstärkt sich durch zweifache Anwendung.
- e) Tauroolidin bewirkt keine histologischen Veränderungen im Darm.

Somit ist ein eindeutiger Trend erkennbar: Tauroolidin scheint im Hinblick auf die Keimreduzierung für die Dickdarmspülung geeignet, da es über den Effekt der rein mechanischen Säuberung des Darmes (CTF) hinaus die Keimzahl im Colon aufgrund seiner chemischen Eigenschaften deutlich vermindert.

Die Ergebnisse konnten nur mit den aus der Literatur bekannten Resultaten über die Anwendung von Tauroolidin bei Peritonitis etc. verglichen werden, da über die Dickdarmspülung mit Tauroolidin noch keine Veröffentlichungen vorliegen. Hinsichtlich des Wirkungsspektrums konnte Übereinstimmung festgestellt werden.

Die vorliegende Arbeit ist als eine Pilotstudie zu verstehen, die als Vorversuch für eine größer angelegte Untersuchung am Menschen dienen soll.

Die Ergebnisse wurden bereits auf dem Internationalen Taurolin-Symposium am 22.10.83 in München vorgestellt. Die Herstellerfirma von Taurolin^R (Geistlich-Pharma, Wolhusen/Schweiz) stellte daraufhin eine Tauroolidin-Trinkflüssigkeit her. Eine Studie über ihre Verwendung bei der orthograden Dickdarmspülung könnte ein wertvoller Beitrag zur Diskussion über die optimale Dickdarmvorbereitung in der Colonchirurgie sein.

7. ANHANG

- Tab.5.: Logarithmische Keimzahlen der Gruppe A 1
Versuch Nr.1-6, Einmalsspülung mit CTF
- Tab.6.: Logarithmische Keimzahlen der Gruppe A2
Versuch Nr.7-12, Einmalsspülung mit Taurolidin
- Tab.7.: Logarithmische Keimzahlen der Gruppe B 1
Versuch Nr.13-18, Einmalsspülung mit CTF
- Tab.8.: Logarithmische Keimzahlen der Gruppe B 2
Versuch Nr.19-24, Zweimalsspülung mit Taurolidin
- Tab.9.: Mediane der Keimzahlen und der maximalen Ab-
weichung von den Medianen: Gruppe A - Einmalssp.
- Tab.10.: Mediane der Keimzahlen und der maximalen Ab-
weichung von den Medianen: Gruppe B - Zweimalssp.
- Tab.11.: Auswertung der logarithmischen Keimzahlen
mittels Wilcoxon-Tests für Gruppe A - Zweimalssp.
- Tab.12.: Auswertung der logarithmischen Keimzahlen
mittels Wilcoxon-Tests für Gruppe B - Zweimalssp.
- Tab.13.: Auswertung der logarithmischen Keimzahlen
mittels Wilcoxon-Tests für Gruppe A - Einmalssp.
- Tab.14.: Auswertung der logarithmischen Keimzahlen
mittels Wilcoxon-Tests für Gruppe B - Zweimalssp.
- Tab.15.: Wilcoxon-Test unter der Annahme, jeder Wert
läge doppelt vor für Clostridium p. Zweimalssp.

Versuchs-Nr.	1	2	3	4	5	6
Sproßpilze	41,7	42,7	42,7	42,7	3,30	41,7
Pseudomonas	41,7	-	-	-	-	41,7
Staphylokokken	41,7	4,70	4,78	3,00	3,30	2,48
Streptokokken	4,78	3,00	4,40	4,18	42,7	5,60
Enterobakterien	4,30	4,60	4,48	4,30	3,18	4,18
Laktobakterien	5,30	42,7	42,7	42,7	3,95	5,30
Clostridium perf.	41,7	5,60	6,85	7,00	4,30	6,60
Bifidobakterien	5,00	8,70	9,70	9,18	8,00	6,30
anaerobe gram.neg.St.	6,40	8,30	9,00	8,40	42,7	1,00
anaerobe Gesamtkeimz.	7,48	9,18	9,85	9,30	8,54	7,18

Tab.5: Logarithmische Keimzahlen der Gruppe A 1
(Versuch Nr. 1-6) Einmalspülung mit CTF

Versuchs-Nr.	7	8	9	10	11	12
Sproßpilze	42,7	42,7	42,7	42,7	42,7	42,7
Pseudomonas	-	-	42,7	42,7	42,7	42,7
Staphylokokken	42,7	3,00	2,7	42,7	42,7	42,7
Streptokokken	3,78	5,54	42,7	42,7	3,00	42,7
Enterobakterien	42,7	3,18	8,34	8,87	5,18	5,78
Laktobakterien	-	5,00	42,7	42,7	42,7	42,7
Clostridium perf.	6,48	7,60	42,7	42,7	42,7	42,7
Bifidobakterien	7,70	9,40	7,54	5,78	6,78	5,40
anaerobe gram.neg.St.	42,7	3,30	4,00	42,7	42,7	42,7
anaerobe Gesamtkeimz.	6,30	9,60	7,54	6,60	6,87	6,78

Tab.6: Logarithmische Keimzahlen der Gruppe A 2
(Versuch Nr. 7-12) Einmalspülung mit Taurolidin

Versuchs-Nr.	13	13	15	16	17	18
Sproßpilze	41,7	2,48	3,00	41,7	41,7	41,7
Pseudomonas	41,7	41,7	41,7	41,7	41,7	41,7
Staphylokokken	41,7	41,7	2,00	1,7	1,7	2,30
Streptokokken	41,7	42,18	2,00	2,18	5,48	6,30
Enterobakterien	3,70	4,70	4,28	6,50	5,48	7,08
Laktobakterien	3,60	41,7	41,7	4,78	5,60	4,00
Clostridium perf.	5,18	5,30	3,18	3,18	5,40	7,30
Bifidobakterien	8,30	4,18	5,00	7,00	6,48	8,60
anaerobe gram.neg.St.	6,40	3,00	2,40	8,18	6,95	8,54
anaerobe Gesamtkeimz.	8,30	9,00	7,70	9,18	9,08	9,18

Tab.7: Logarithmische Keimzahlen der Gruppe B 1
(Versuch Nr.13-18) Einmalspülung mit CTF

Versuchs-Nr.	19	20	21	22	23	24
Sproßpilze	41,7	41,7	41,7	41,7	41,7	41,7
Pseudomonas	41,7	41,7	41,7	41,7	41,7	41,7
Staphylokokken	41,7	41,7	41,7	2,18	41,7	41,7
Streptokokken	2,0	2,7	41,7	41,7	2,74	41,7
Enterobakterien	4,30	41,7	2,30	3,85	3,54	3,18
Laktobakterien	41,7	3,54	41,7	41,7	3,18	3,00
Clostridium perf.	3,54	3,00	1,7	6,70	5,18	3,70
Bifidobakterien	5,74	3,65	3,54	4,30	5,30	8,30
anaerobe gram.neg.St.	41,7	41,7	41,7	41,7	41,7	41,7
anaerobe Gesamtkeimz.	6,70	5,70	3,78	6,70	5,30	8,30

Tab.8: Logarithmische Keimzahlen der Gruppe B 2
(Versuch 19-24) Zweimalsspülung mit Taurolidin

	C.T.F.			Taurolidin		
	Med.	max nach oben	Abweichg. nach unten	Med.	max. Abweichg. nach oben	Abweichg. nach unten
Staphylokokken	3,15	1,63	0,6	2,7	20,3	20
Streptokokken	4,29	1,21	21,59	2,7	2,84	20
Enterobakterien	4,24	0,36	1,06	5,84	3,39	2,78
Laktobakterien	3,3	2,0	20,6	2,7	22,3	20
Clostridium perf.	6,2	0,8	23,5	2,7	24,9	20
Bifidobakterien	8,35	1,35	3,35	7,16	2,14	1,76
anaerobe gram.neg.St.	7,65	1,35	24,95	2,7	21,3	20
anaerobe Gesamtkeimz.	9,36	0,19	2,18	7,2	2,4	1,6

Tab.9: Mediane der Keimzahlen und der maximalen Abweichung von den Medianen: Gruppe A - Einmalsspülung
(Alle Daten sind logarithmische Keimzahlen)

	<u>C.T.F.</u>			<u>Taurolidin</u>		
	Med.	max.Abweichg. nach oben	max.Abweichg. nach unten	Med.	max.Abweichg. nach oben	max.Abweichg. nach unten
Staphylokokken	1,7	0,6	20	21,7	0,48	20
Streptokokken	2,18	4,12	0,48	1,7	1,04	20
Enterobakterien	5,09	1,99	1,39	3,36	0,94	21,66
Laktobakterien	3,8	1,8	21,9	2,3	1,24	20,6
Clostridium perf.	5,24	2,06	2,06	21,7	20,48	20
Bifidobakterien	6,74	1,86	2,56	4,8	3,5	1,26
anaerobe gram.neg.St.	6,7	1,84	4,3	21,7	20	20
anaerobe Gesamtkeimz.	9,04	0,14	2,34	6,2	2,1	2,42

Tab.10: Mediane der Keimzahlen und der maximalen Abweichung von den Medianen: Gruppe B - Zweimal-spülung
(Alle Daten sind logarithmische Keimzahlen)

Aerobier

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Rangordnung
Staphylo-	T	T	T	T	C	C	T	T	C	C	C	C	Spül.typ.
kokken	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	7	8,5	8,5	10	11	12	Rangzahl

$$U_1 = 8,5 < 9 : \alpha = 0,10 \quad P = 80\%$$

Strepto-	T	T	T	C	T	C	T	C	C	C	T	C	
kokken	2,5	2,5	2,5	2,5	5,5	5,5	7	8	9	10	11	12	

$$U_1 = 10 > 9 \quad (\text{keine Signifikanz})$$

Entero-	T	T	C	C	C	C	C	C	T	T	T	T	
bakterien	1	2,5	2,5	4	5	6	7	8	9	10	11	12	

$$U_1 = 22 > 9 \quad (\text{keine Signifikanz})$$

Lakto-	T	T	T	T	C	C	C	C	T	C	C		
bazillen	4	4	4	4	4	4	4	8	9	10	11		

$$U_1 = 7 \leq 7 : \alpha = 0,10 \quad P = 80\%$$

Tab.11: Auswertung der logarithmischen Keimzahlen mittels Wilcoxon-Tests für Gruppe A (Einmalsspülung)

T = Taurolidin

C = CTF

Aerobier												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Staphylo-	T	T	T	T	T	C	C	C	C	C	T	C
kokken	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	8	8	8	10	11	12
$U_1 = 7,5 < 9 : \alpha = 0,1 \quad P = 80 \%$												
Strepto-	T	T	T	C	C	T	C	C	T	T	C	C
kokken	2,5	2,5	2,5	2,5	5,5	5,5	7	8	9	10	11	12
$U_1 = 11 > 9 \quad (\text{keine Signifikanz})$												
Entero-	T	T	T	T	C	T	C	T	C	C	C	C
bakterien	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$U_1 = 3 \leq 3 : \alpha = 0,01 \quad P = 98 \%$												
Lakto-	T	T	T	C	C	T	T	T	C	C	C	C
Bazillen	3	3	3	3	3	6	7	8	9	10	11	12
$U_1 = 9 \leq 9 : \alpha = 0,1 \quad P = 80 \%$												

Tab.12: Auswertung der logarithmischen Keimzahlen mittels Wilcoxon-Tests für Gruppe B (Zweimalspülung)

T = Taurolidin
C = CTF

Anaerobier													
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Rangordnung	
Clostri-	C	T	T	T	T	C	C	T	C	C	C	T	Spültyp.
dium p.	3	3	3	3	3	6	7	8	9	10	11	12	Rangzahl
$U_1 = 11$ (keine Signifikanz)													
Bifido-	C	T	T	C	T	T	T	C	C	C	T	C	
bakterien	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
$U_1 = 13$ (keine Signifikanz)													
anaerobe	C	T	T	T	T	T	T	C	C	C	C	C	
gram.neg.	3	3	3	3	3	6	7	8	9	10	11	12	
Stäbchen	$U_1 \leq 4 - 5 : \alpha = 0,025 \quad P = 95\%$												
anaerobe	T	T	T	C	T	T	C	C	C	C	T	C	
Ges.Zahl	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
$U_1 = 7 \leq 7 \quad \alpha = 0,05 \quad P = 90 \%$													

Tab.13: Auswertung der logarithmischen Keimzahlen mittels Wilcoxon-Tests für Gruppe A (Einmalsspülung)

T = Taurolidin

C = CTF

Anaerobier

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Clostri-	T	T	C	C	T	T	C	T	C	C	T	C
dium p.	1	2	3	4	5	6	7,5	7,5	9	19	11	12

$$U_1 = 11,5 > 9$$

Bifido-	T	T	C	T	C	T	T	C	C	T	C	C
bakterien	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10,5	10,5	12

$$U_1 = 9,5 > 9$$

anaerobe	T	T	T	T	T	T	C	C	C	C	C	C
gram.neg.	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	7	8	9	10	11	12
Stäbchen												

$$U_1 = 0 : \alpha = 0 \quad P = 100\%$$

anaerobe	T	T	T	T	T	C	C	T	C	C	C	C
Ges.Keimz.	1	2	3	4	5	6	7,5	7,5	9	10	11	12

$$U_1 = 1,5 < 2 \quad \alpha = 0,005 \quad P = 99\%$$

Tab.14: Auswertung der logarithmischen Keimzahlen
mittels Wilcoxon-Tests für Gruppe B (Zweimalssp.)

T = Taurolidin

C = CTF

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
T	T	T	T	C	C	C	C	T	T	T	T	C	C	T	T	C	C	C	C	T	T	C	C
1,5	1,5	3,5	3,5	5,5	5,5	7,5	7,5	9,5	9,5	11,5	11,5	14,5	14,5	14,5	14,5	17,5	17,5	19,5	19,5	21,5	21,5	23,5	23,5

$$U_1 = 46 < 49 : \alpha = 0,10 \quad P = 80\%$$

Tab.15: Wilcoxon-Test unter der Annahme, jeder Wert läge doppelt vor für Clostridium p. Zweimalsspülung

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ackermann,D., Akovbiantz,A.:
Wendepunkt in der Kolonvorbereitung.
Helv.chir.Acta. 45, 835 (1978)
2. Aeberhard,P.:
Mechanische Darmvorbereitung und Antibiotika-
prophylaxe in der Kolonchirurgie - eine Übersicht.
Schweiz.Rundschau Med. (PRAXIS) 69, 754 (1980)
3. Altemeier,W.A., Hummel,R., Hill,E.O.:
Prevention of infection in colon surgery.
Arch.Surg. 93,226 (1966)
4. Amgwerd,R.:
Präoperative Dickdarmvorbereitung durch Instestinal-
spülung.
Helv.Chir.Acta. 43, 587 (1976)
5. Arabi,Y., Dimock,F., Burdon,D.W., Alexander-Williams,J.,
Keighley,M.R.B.:
Influence of bowel preparation and antimicrobials on
colonic microflora.
Br.J.Surg. 65, 555 (1978)
6. Becker,H., Probst,M., Ungeheuer,E.:
Erhöht die einzeitige Colon- oder Rectum-Resektion
ohne protektive Colostomie die postoperative Komplika-
tionsrate?
Chirurg 50, 244-248 (1979)
7. Birkigt,H.G., Bornbeck,F., Fleischer,G.M.:
Die orthograde Darmspülung in einer klinischen Praxis.
Ein Erfahrungsbericht.
Zentralblatt Chir. 107, 404 (1982)
8. Bittscheidt,H.:
Antibiotika-Prophylaxe in der kolorektalen Chirurgie
In: Interdisziplinäres Symposium: Morbus Crohn,
kolorektale Chirurgie, Colitis ulcerosa.
Hrsg. Max-Planck-Inst.f.Biochemie, München-
Martinsried 71 (1981)

9. Browne,M.K., Leslie,G.B., Pfirrmann,R.W.:
Taurolin, a new chemotherapeutic agent.
J.Appl.Bacteriol. 4, 363-368 (1976)
10. Browne,M.K., Leslie,G.B., Pfirrmann,R.W.,
Brodhage,M.:
The in vitro and in vivo activity of Taurolin
against anaerobic pathogenic organisms.
Surg.Gynecol.Obstet. 145, 843 (1977)
11. Browne,M.K., MacKenzie,M., Doyle,P.J.:
A controlled trial of Taurolin in established
bacterial peritonitis.
Surg.Gynecol.Obstet. 146, 721 (1978)
12. Brückner,W.L.:
Überlegungen zur orthograden Darmspülung.
In: Interdisziplinäres Symposium: Morbus Crohn,
kolorektale Chirurgie, Colitis ulcerosa.
Hrsg. Max-Planck-Inst.f.Biochemie, München-
Martinsried 79 (1981)
13. Brückner,W.L., Kleinschmidt,J., Sutor,W.,
Ruckdeschel,G.:
Retrograde Darmspülung mit Taurolin.
Vortrag von Prof.W.L.Brückner beim Int.Taurolin-
Symposium am 22.10.83 in München.
Veranstalter: Chir.Klinik Innenstadt u. Chir.Poli-
klinik der LMU-München
14. Bühler,H.K., Mikic,St., Wicki,O.:
Neuartige chirurgische Spüllösung.
Helv.chir.Acta 45, 143 (1978)
15. Chung,R.S., Gurll,N.J., Berglund,E.M.:
A controlled clinical trial of a whole gut lavage
as a method of bowel preparation for colonic operations.
The American Journal of Surgery 137, 75 (1979)
16. Cohn,J., Atik,M.:
Intestinal antisepsis and the spread of tumors
of the colon.
The American J.Surg. 101, 3 (1961)
17. During,M., Neff,U., Rittmann,W.W., Leutenegger,A.:
Antibiotikaprophylaxe in der elektiven Kolonchirurgie.
Ergebnisse einer randomisierten und kontrollierten
Doppelblindstudie mit Cefazolin.
Herforth,Ch., Horn,J., Daschner,F. (Hrsg.): Anti-
biotikaprophylaxe in der Chirurgie. Verlag Huber,
Bern-Stuttgart-Wien 1981

18. Garlock, J.H., Seley, G.P.:
The use of sulfonamide in surgery of the colon
and rectum.
Surgery 2, 787 (1939)
19. Giesen, H.K.:
Darmreinigung vor diagnostischen Maßnahmen:
modifizierte orthograde Lavage.
Med.Klin. 76, 112 (1981)
20. Gorbach, S.L., Nahas, L., Lerner, P.J., Weinstein, L.:
Studies of intestinal microflora. Effects of diet,
age and periodic sampling on numbers of fecal micro-
organisms of man.
Gastroenterology 53, 845 (1967)
21. Heinhold, J., Gaede, K.-W.:
Ingenieur-Statistik.
Oldenbourg-Verlag München, Wien 1968
22. Herter, F.P.:
Preparation of the bowel for surgery.
Surg.Clin.N.Amer. 52, 859 (1972)
23. Hewitt, J., Rigby, J., Reeve, J., Cox, A.G.:
Whole-gut irrigation in preparation for
large-bowel-surgery.
The Lancet II, 337 (1973)
24. Hollender, L.F., Calderoli, H., Schoenahl, C.,
van Pethgen, R., Meyer, C.:
Die orthograde Darmspülung in der präoperativen
Dickdarmvorbereitung.
Aktuelle Chirurgie 13, 43 (1978)
25. Huk, J., Starlinger, M., Schiessel, R., Wewalka, G.,
Rotter, M.:
Orthograde Darmspülung zur präoperativen
Darmvorbereitung.
Chirurg 51, 106 (1980)
26. Jones, F.E., de Cosse, J.J., Condon, R.E.:
Experimental evaluation of "instant" preparation
of the colon with Providine-Jodine.
Surg.Clin.N.Amer. 55, 1343 (1975)
27. Jostarndt, L., Thiede, A., Sonntag, H.-G., Hamelmann, H.:
Die systemische Antibiotikaprophylaxe in der
elektiven Colonchirurgie.
Chirurg 52, 398 (1981)

28. Kujat,R., Crentzig,H., Gams,E., Grosse,H.,
Pichlmayer,R.:
Metabolische Veränderungen bei der orthograden
Darmspülung mit einer Elektrolytlösung.
Dtsch.Med.Wochenschrift 107, (14), 537-540 (1982)
29. Kujat,R., Grosse,H., Gams,E., Pichlmayer,R.:
Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt
nach orthograder Darmspülung.
Chirurg 52, 586 (1981)
30. Kusche,J., Stahlknecht,C.-D.:
Antibioticaprophylaxe bei colorectalen
Operationen. Gibt es ein Mittel der Wahl?
Chirurg 52, 577-585 (1981)
31. Leigh,D.A.:
Clinical importance of infections due to bacteroides
fragilis and role of antibiotic therapy.
Br.Med.J. 3, 225 (1974)
32. Lindner,M.M., Götz,J., Ott,W., Bühler,H.V.,
Wicki,O., Marti,M.C., Moser,G.:
Therapie der eitrigen Peritonitis mit dem neuen
Chemotherapeutikum und Antiendotoxin Taurolin
in Peritonitis.
Hrsg. Häring,R., 79-82. TM-Verlag Bad Oeynhausen, 1979
33. Lindner,M.M., Ott,W., Welsch,G.:
Die antibakterielle Behandlung der eitrigen Peritonitis:
prospektiver randomisierter Vergleich von Antibiotica
mit dem neuen Chemotherapeuticum und Antiendotoxin
Taurolin.
Langenbecks Arch.Chir. (Suppl.) Chir.Forum 1980,
67-71 (1980)
34. Lindner,M.M., Ott,W., Welsch,G., Wicki,O.,
Marti,M.C., Moser,G.:
Die Behandlung der eitrigen Bauchfellentzündung.
Untersuchung des Krankengutes und Erfahrung mit
dem neuen Chemotherapeutikum und Antiendotoxin Taurolin.
Langenbecks Arch.Chir. 353, 241-250 (1981)
35. Lob,G., Burri,C.:
Posttraumatic and orthopaedic infections. Progress
in cemented total hip surgery and revision. Proceeding
of a symposium held in Amsterdam, Oct.16th, 1982.
Excerpta Medica, Amsterdam

36. Lob,G., Burri,C.:
Lokale Chemotherapie der Osteitis mit Taurolin-Gel 4%.
Fortschritte der Medizin 101.Jhg. Nr.3, 88 (1983)
37. Marti,M.C., Pouret,J.P.:
Eine neue Methode zur raschen präoperativen
Vorbereitung des Dickdarms.
Langenbecks Arch.Chir. 343, 275 (1977)
38. Minervini,S., Alexander-Williams,J., Donovan,J.A.,
Bentley,S.:
Comparison of three methods of whole bowel irrigation.
American Journal of Surgery 140 (3), 400, (1980)
39. Moser,G., Marti,M.C.:
A propos de 40 cas de péritonéale et intravénueuse
de Tauroflex.
Schweiz.Rundsch.Med. (PRAXIS) 67, 425-428 (1978)
40. Nagy,A., Baradnay,G., Zöllei,G.:
Komplikationen bei 279 elektiven radikalen
Kolonoperationen.
Zbl.Chirurgie 106, 103-111 (1981)
41. Nentwig,G.H.:
Erste klinische Erfahrungen mit Taurolin-Feingranulat
in der Zahn- und Kieferchirurgie.
Vortrag von Dr.G.H.Nentwig beim Int.Taurolin-Symposium
am 22.10.83 in München.
Veranstalter: Chir.Klinik Innenstadt u. Chir.Poliklinik
der LMU-München
42. Nichols,R.L., Broido,P., Condon,R.E., Gerlach,S.L.,
Nyhus,L.M.:
Effects of pre-operative neomycin-erythromycin in-
testinal preparation on the incidence of infections
complications following colon surgery.
Ann.Surg. 178, 453 (1973)
43. Nichols,R.L., Condon,R.E.:
Antibiotic preparation of the colon:
failure of commonly used regimes.
Surg.Clin.N.Amer. 51, 223 (1971)
44. Nickl,R., Schummer,A., Seifert,E.:
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere II.
Parey Verlag, Berlin, Hamburg 1979

45. Peters, H., Kühn, J.:
Die lokale Vorbereitung in der Dickdarmchirurgie.
Akt.Chir. 2, 379 (1974)
46. Pichlmaier, H.:
Darmvorbereitung.
Dtsch.Med.Wochenschrift 105, 1488 (1980)
47. Romer, M.S.:
Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere.
Parey Verlag, Berlin-Hamburg 1971
48. Ruegsegger, C.H., Mosimann, R.:
La Tauroline dans les infections intra-abdominales.
Helv.Chir.Acta 45, 743-747 (1978)
49. Sachs, L.:
Statistische Methoden.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 1970
50. Seifart, W.:
Zur Behandlung beim Rectumkarzinom.
Zbl.Chir. 105, 1362-1367 (1980)
51. Spielberger, M., Riedler, L.:
Stellenwert der orthograden Dickdarmspülung.
Therapiewoche 31, 3745 (1981)
52. von Steinbach-Lebbin, C., Ganz, A.J., Chang, A.,
Waser, P.G.:
Über die Pharmakokinetik von Taurolin.
Arzneimittel-Forschung/Drug Res. 32 (II) Nr.12 (1982)
53. Stock, W., Eckert, T., Schaal, K.P.:
Klinische Erfahrungen mit der orthograden
Darmspülung in der Dickdarmchirurgie.
Med.Welt 31 (12), 446 (1980)
54. Stock, W., Hirt, J.J., Schaal, K.P., Pichlmaier, H.:
Die präoperative Darmkeimverminderung durch
orthograde Dickdarmspülung.
Chirurg 48, 161 (1977)
55. Strack, D.:
Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere auf
evolutionsbiologischer Grundlage. Band 3
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1982

56. Thiede, A., Jostarndt, L., Hamelmann, H.:
Antibiotika-Prophylaxe in der Chirurgie -
insbesondere in der Kolonchirurgie.
In: Interdisziplinäres Symposium: Morbus Crohn,
kolorektale Chirurgie, Colitis ulcerosa.
Hrsg. Max-Planck-Inst.f.Biochemie, München-
Martinsried 57 (191)
57. Tyson, R.R., Spoulding, E.H.:
Should antibiotics be used in large bowel
preparations?
Surg.Gynec.Obstet. 108, 623 (1959)
58. Vankemmel, M., Scherpereel, Ph., Duquesnoy, O.,
Pfirrman, R.M.:
Traitement anti-infectieux local et genal par
utilisation d'un nouvel antiseptic en chirurgie
bilio-pancréatique: un defi aux antibiotiques?
Médecine interne, 14, 683 (1979)
59. Washington, A.J., Dearing, W.H., Judd, W.H.,
Elvabeck, L.R.:
Effect of preoperative regime on development of
infection after intestinal surgery.
Ann.Surg. 180, 567 (1974)
60. Wicki, O., Pfirrman, R.W.:
Taurolin bei Peritonitis. In: Lokalbehandlung
chirurgischer Infektionen. Hrsg. Burri, C., Rüter, A.
Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien 1979

9. LEBENSLAUF

Werner Sutor, Kriemhildenstr.38, 8000 München 19

1. Persönliche Daten:

Geburtsdatum:	19.10.1949
Geburtsort:	Oberhaching bei München
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet, 1 Kind

2. Ausbildung:

1955 - 1960	Volksschule Oberhaching
1960 - 1969	Maria-Theresia-Gymnasium, München
1969 - 1975	Studium der Mathematik
13.5.1975	Abschluß des Studiums der Mathematik mit Diplom
1975 - 1977	Studium für das Lehramt am Gymnasium für Mathematik und Geographie
1977 - 1982	Studium der Zahnmedizin
3.8.1982	Bestallung als Zahnarzt

3. Beruflicher Werdegang:

10.1982 - 3.1983	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Klinik für Zahn-Mund-u.Kiefer- krankheiten in München
seit 4. 1983	Tätigkeit als Assistenzarzt in Zahnarztpraxis

Herrn Professor Dr.L.SCHWEIBERER danke ich für die mir bereitwillig gewährte Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik.

Herrn Professor Dr.W.L.BRÜCKNER danke ich für die Überlassung des Themas sowie für seine unermüdliche Hilfe und Kritik bei der Versuchsplanung, der Durchführung des Versuchs und der Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Professor Dr.G.RUCKDESCHEL vom Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der LMU-München danke ich für die Beratung bei der Materialverarbeitung und für die Auswertung der Bakterienkulturen.

Herrn Dr.J.KLEINSCHMIDT vom Institut für Medizinische Balneologie der LMU-München danke ich für die fachliche Beratung während der statistischen Auswertung.

Für die große Unterstützung bei den zahlreichen Versuchen bedanke ich mich besonders bei Herrn H.AOUINI, Herrn P.PFALLER und Fr1. ZIEGLER.

